Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

ANTIKÖRPER GEGEN GEFÄSSENDOTHEL BEI HEPATISCHEN UND NICHT - HEPATISCHEN KRANKHEITEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

HARTMUT BRANDT

aus Metzingen

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0045

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

ANTIKÖRPER GEGEN GEFÄSSENDOTHEL BEI HEPATISCHEN UND NICHT-HEPATISCHEN KRANKHEITEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HARTMUT BRANDT
aus Metzingen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter: Professor Dr. P.A. Berg
(Professor Dr. H.D. Waller)
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Dölle

---

gedruckt bei Hans-Joachim Köhler, Reprografischer Betrieb, Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG Seite

I. Organunspezifische Antikörper bei Viruserkrankungen 1
II. Fragestellung 2

KRANKENGUT UND METHODIK

I. Krankengut 4
A. Patienten mit Lebererkrankungen 4
1. 237 Patienten mit akuter Virushepatitis 4
2. 83 Patienten mit protrahiert verlaufender oder chronisch-persistierender Hepatitis 6
3. 215 Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis 6
4. 21o Patienten mit Leberzirrhose 7
5. 99 Patienten mit alkoholischem Leberschaden 7
6. 1o1 Patienten mit "sonstigen" hepatischen Krankheiten 7
B. Patienten mit nicht-hepatischen Krankheiten 8
C. Gesunde Blutspender 8

II. Methodik 10
A. Nachweis von Antikörpern gegen Mitochondrien mit der Komplement-Bindungsreaktion 10
B. Immunfluoreszenztest 10
C. Absorptionsversuche 11
D. Nachweis des Hepatitis-B-Antigens (HB-Ag)
1. mit der Überwanderungselektrophorese 13
2. mit der Komplement-Bindungsreaktion 13

ERGEBNISSE Seiten

I. Assoziation des Antikörpers gegen Gefäß-endothel mit den Blutgruppen 15

II. Charakterisierung des Antigens 23

III. Ergebnis der Absorptionsversuche 25

IV. Klinische Bedeutung der Antikörper gegen Gefäßendothel 35

A. Häufigkeit homologer und heterologer Antikörper gegen Gefäßendothel bei Lebererkrankungen 35

B. Antikörper gegen Gefäßendothel bei der akuten Virushepatitis 40

C. Antikörper gegen Gefäßendothel bei gesunden Blutspendern 43

V. Beziehungen des Antikörpers gegen Gefäß-endothel zu anderen Gewebsantikörpern und zum Hepatitis-B-Antigen 43

VI. Häufigkeit des Antikörpers gegen Gefäßendothel bei autoimmunen Leberer-krankungen 47

VII. Häufigkeit von Antikörpern gegen Gefäß-endothel bei nicht-hepatischen Erkran-kungen 49

VIII. Klinische Beobachtungen 52

DISKUSSION 57

ZUSAMMENFASSUNG 69

LITERATURVERZEICHNIS 71

EINLEITUNG

I. Organunspezifische Antikörper bei Viruserkrankungen

Bei virusinduzierten Erkrankungen können organunspezifische Antikörper auftreten, die gegen Gewebsantigen oder gegen Blutzellen gerichtet sind. Typisches Beispiel ist die infektiöse Mononukleose, bei der ein Spektrum von Antikörpern vorkommt, wie zum Beispiel die diagnostisch bedeutsamen heterophilen Antikörper gegen Schaferythrozyten (15,35) und Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur (19,23). Ein weiteres Beispiel ist die Viruspneumonie, bei der ebenfalls Antikörper gegen Erythrozyten beschrieben worden sind (36,38,39, Übersicht bei 1).
Es war zudem möglich, aus menschlichen Erythrozyten der Blutgruppe O Rh positiv eine Substanz (wahrscheinlich ein Glykoprotein) zu isolieren, welche eine stark hemmende Aktivität gegen die Influenza-Virus-Haemagglutination besaß (27).
Auch tierexperimentell konnte an Schimpanzen gezeigt werden, daß bei den mit einem DV-Myxovirus infizierten Tieren die Antikörpertiter gegen Blutgruppensubstanzen deutlich anstiegen (24). Schließlich wurde auch auf die Verwandtschaft zwischen Blutgruppensubstanzen, Gewebsantigenen und Antigenen von Mikroorganismen wiederholt hingewiesen (33).
Seit der Entdeckung des Australia Antigens (Hepatitis-assoziiertes Antigen, Hepatitis-B-Antigen, HB-AG) durch BLUMBERG im Jahr 1965 hat man auch verstärkt die mit dieser Erkrankung assoziierten Immunreaktionen untersucht und dabei passager auftretende organspezifische und organunspezifische Antikörper gegen eine Vielzahl von Gewebsantigenen beobachten können (6,7,17,18,22,47).
Im Rahmen der Untersuchungen im Immunpathologischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen über die Häufigkeit solcher Antikörperbefunde bei akuten und chronischen Hepatitiden fiel eine Reaktion an dem Nierengewebe

eines Spenders der Blutgruppe A 1 auf, welche eine Fluoreszenz der peritubulären Gefäße, der Glomerulaschlingen und des Cytoplasmas kleinerer Nierentubuli zeigte. Aber auch mit dem Magen eines Spenders der Blutgruppe B ließ sich dieses Fluoreszenzmuster demonstrieren, vor allen an den Endothelzellen in der Intima submuköser Gefäße. Da bisher dieses Immunfluoreszenzmuster noch nicht beobachtet und beschrieben worden war, stellte sich die Frage nach der Antigenspezifität und der klinischen Relevanz dieser Befunde. Die starke Fluoreszenz mit der Intima von Gefäßen und insbesondere der glomerulären Arteriolen und peritubulären Kapillaren ließ vermuten, daß Antikörper gegen Blutgruppensubstanzen, die in diesen Bezirken besonders stark konzentriert sind, für diese Reaktion eventuell verantwortlich sind.
SZULMAN (42) vor allem hat in seiner grundlegenden Arbeit über die histologische Verteilung der Blutgruppensubstanzen A und B beim Menschen mit Hilfe immunfluoreszenz-serologischer Untersuchungen unter Verwendung von Anti-A und Anti-B-Seren auf die Lokalisation von Blutgruppen A-und B-Substanzen in den Zellen der Endothelien von Kapillaren, Venen, Arteriolen und den Sinusoiden der Milz und der Leber hingewiesen. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß diese Antigen nicht der Kontrolle der Sekreter-Gene (Ss) unterliegen, im Gegensatz zu den Blutgruppenantigenen im Speichel und Sperma.

II. Fragestellung

Es sollte vor allem geklärt werden, ob diese Antikörper mit Antigenen reagieren können, die im Gewebe mit Blutgruppen-Substanzen assoziiert sind und ob eine Spezifität gegenüber den bekannten Blutgruppenantigenen besteht. Ferner interessierte die Frage, ob die Antikörper eine ähnliche Spezifität für die Virus-Hepatitis besitzen wie die Heteroagglutinine für die infektiöse Mononukleose und ob dem Nachweis homologer und heterologer Antikörper gegen Gefäßendothel auch

eine differentialdiagnostische Bedeutung zukommt.
In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß diese fluoreszierenden Antikörper mit großer Wahrscheinlichkeit mit Antigenen der Blutgruppe A assoziiert sind und bevorzugt bei der Hepatitis B auftreten. Sie scheinen keine pathogenetische Bedeutung zu haben und müssen vielmehr als Indikator eines mit einem Virus assoziierten Prozesses aufgefaßt werden. Diese Hypothese wird gestützt durch die Beobachtung, daß wir bei autoimmunen Hepatitiden oder klassischen Kollagenerkrankungen vom Typ des Lupus erythematodes disseminatus keine Gefäßendothel-Antikörper beobachten konnten.

KRANKENGUT UND METHODIK

I. Krankengut

945 Patienten mit Lebererkrankungen, 1862 Patienten mit nicht-hepatischen Krankheiten und 2oo Blutspendern der Blutgruppe O wurden untersucht (s. Tab. 1).
Etwa 2/3 der Leberkranken waren Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen aus den Jahren 1969 bis 1973, die übrigen stammten aus auswärtigen Krankenhäusern, die uns regelmäßig Serumproben mit Krankenunterlagen zur serologischen Diagnostik eingesandt hatten. Die Patienten mit nicht-hepatischen Krankheiten kamen fast ausschließlich aus der Medizinischen Klinik Tübingen.

A. Patienten mit Lebererkrankungen

1. 237 Patienten mit akuter Virushepatitis

Von den 237 Patienten trennten wir eine Gruppe von 1o5 Patienten aus der Medizinischen Klinik Tübingen ab, die in regelmäßigen Abständen von einer Woche untersucht wurden und deren erste Serumprobe nicht später als 7 Tage seit Beginn derjenigen Symptome, die unmittelbar zur Klinikeinweisung geführt hatten, abgenommen wurde- in der Regel war dies ein Ikterus. Die durchschnittliche Anzahl der Serumproben lag zwischen 8 und 9. Bei 71 lag ein histologischer Leberbefund vor. Bei etwa der Hälfte der Hepatitis-B-Antigen positiven Patienten bestand ein Hinweis auf eine Bluttrans - fusion oder eine andere Infektionsquelle.

Tab. 1

Patienten mit hepatischen Erkrankungen

Diagnose	Anzahl (n)	davon histologisch gesichert	m	w	Durchschnittsalter (Jahre)
Akute Virushepatitis	237	158	129	1o8	4o
davon ab der 1. Krankheitswoche regelmäßig getestet	1o5	71	51	54	36
Protrahiert verlaufende Hepatitis (z.B.chron.pers. Hepatitis)	83	72	5o	33	4o
Chronisch aggressive Hepatitis	215	215	93	122	48
Leberzirrhose	21o	161	1oo	11o	53
Alkoholischer Leberschaden	99	71	93	6	49
Sonstige Leberkrankheiten	1o1	3o	47	54	46
Insgesamt	945	8o7	512	433	46

2. 83 Patienten mit protrahiert verlaufender oder chronisch-persistierender Hepatitis

73 aus dieser Gruppe waren Patienten, die noch nach mehr als 6 Monaten nach Beginn einer akuten Virushepatitis Zeichen einer noch nicht ausgeheilten Leberentzündung hatten, wie zum Beispiel erhöhte Transaminasen-und Bilirubinwerte und die sich auch subjektiv als noch nicht gesund fühlten. In 62 Fällen lag der histologische Befund der Leber vor und lautete meist "protrahiert verlaufende Virushepatitis oder "chronisch persistierende Hepatitis"; in keinem Fall wurden Zeichen der Progredienz des Leberleidens gefunden.
Bei 1o Patienten konnten im Gegensatz zu den oben erwähnten 73 anamnestisch keine Hinweise auf eine der Diagnosestellung vorausgehende akute Virushepatitis gefunden werden, bei allen wurde histologisch eine chronisch-persistierende Hepatitis mit geringgradiger chronisch-entzündlicher Infiltration der Portalfelder, erhaltenem Läppchenaufbau und nur geringer Fibrose diagnostiziert.
Allerdings lag nur bei wenigen Fällen ein zweites, nach einem weiteren Jahr gewonnenes histologisches Ergebnis vor, so daß in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose der chronisch-persistierenden Hepatitis nicht mit Sicherheit zu stellen war.

3. 215 Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis

Bei diesen Patienten stützte sich die Diagnose ausschließlich auf morphologische Ergebnisse, wobei aber nur bei einem geringeren Anteil auch eine Laparoskopie durchgeführt wurde. Histologisch fanden sich meist chronisch-entzündliche Infiltrate der Portalfelder mit Übergreifen auf das Parenchym (sog. Mottenfraßnekrosen), ausgedehnte Leberzellnekrosen sowie eine beginnende Fibrose der Portalfelder.
1o8 Patienten hatten anamnestisch eine akute Hepatitis durch-

gemacht, die meist 5-1o Jahre zurücklag (" posthepatische chronisch aggressive Hepatitis").
Das Durchschnittsalter lag mit 48 Jahren deutlich über dem der Patienten mit akuter Virushepatitis (39 J.) oder chronisch persistierender Hepatitis (4o J.).

4. 21o Patienten mit Leberzirrhose

Bei 161 Patienten lag ein histologischer Befund vor, bei den übrigen 49 eindeutige klinische und biochemische Zeichen der Leberzirrhose (Tastbefund, Aszites, Oesophagusvarizen, Leberhautzeichen, hepatische Encephalopathie, hohe gamma-Globuline, niedrige Cholinesterase und Gerinnungswerte).
Bei 61 Patienten war in der Vorgeschichte ein Zustand nach akuter Virushepatitis zu erheben, diese lag durchschnittlich 2o Jahre zurück. Das Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren, Alkoholiker wurden stets der folgenden Gruppe 5 zugeteilt.

5. 99 Patienten mit alkoholischem Leberschaden

Diese Gruppe umfaßt Patienten mit langjährigem und schwerem Alkoholabusus, in keinem Fall bestand ein Hinweis auf eine durchgemachte Virushepatitis. 42 Patienten hatten die Diagnose einer alkoholischen Fettleber oder Fettleberhepatitis, 3o davon mit histologischer Bestätigung. 57 hatten eine alkoholische Leberzirrhose, die bei 42 auch histologisch abgeklärt worden war. Das Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren, nur 6 waren weiblichen Geschlechts.

6. 1o1 Patienten mit "sonstigen" hepatischen Krankheiten

In dieser Gruppe sind Patienten, die nicht unter die Diagnosen der Gruppen 1-5 einzuordnen waren, zusammengefaßt. Die häufigsten Diagnosen waren: akute und chronische Cholangitiden und Cholangiolitiden, extrahepatische Gallengangsverschlüße durch Gallensteine oder Tumoren, primäre

Leberkarzinome und Lebermetastasen, Echinokokkus der Leber und Fettleber nicht alkoholischer Genese.

B. Patienten mit nicht-hepatischen Krankheiten

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über dieses Krankengut. Von insgesamt 1862 Patienten hatten 169 Autoimmunphänomene mit hochtitrigen organspezifischen und - unspezifischen Antikörpern.

C. Gesunde Blutspender

Wir untersuchten die Seren von 2oo Blutspendern der Blutgruppe O aus der Blutbank der Chirurgischen Klinik Tübingen (Leiter: Prof. Dr. med. W. Schneider, für dessen freundliches Entgegenkommen wir an dieser Stelle danken möchten).

Tab. 2 Patienten mit nicht-hepatischen Krankheiten

Krankheitsgruppe	n	Verteilung in Prozent
Nierenerkrankungen	71	3,8
Rheumatoide Arthritis	68	3,7
Verdacht auf Kollagenose	376	2o,2
Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes	53	2,8
Schilddrüsenerkrankungen	122	6,6
Muskelerkrankungen	139	7,5
Maligne Tumoren	49	2,6
Sonstige Diagnosen	815	43,8
Autoimmunkrankheiten mit organunspezifischen Antikörpern	79	4,2
organspezifischen Antikörpern gegen Belegzellen des Magens, Schilddrüsenepithelien und Muskelzellen	9o	4,8
Gesamt	1862	1oo,o

II. Methoden

A. Nachweis von Antikörpern (AK) gegen Mitochondrien mit der Komplementbindungsreaktion (KBR)

Lebergewebe von Wistar-Ratten wurde in o,25 M Saccharose homogenisiert, nach Zentrifugation das Sediment resuspendiert und dieser Vorgang dreimal wiederholt; der so gewonnene Cytoplasmaextrakt war frei von Zellkernen, enthielt aber noch die in o,9% NaCl löslichen Nukleoproteine.
Die KBR wurde in Takatsy-Mikrotiterplatten vorgenommen: zu jeweils o,o25 ml Cytoplasmaextrakt als Antigen (Ag) und bei 56 Grad dekomplementiertem Patientenserum als Antikörper - in den Verdünnungen 1/2 bis 1/512 - wurde das in einem Vortest auf 2 MHD (minimale hämolytische Einheit) austitrierte Komplement gegeben. Nach 1 Stunde Inkubation bei 37 Grad wurde allen Verdünnungen o,o25 ml sensibilisierte Hammelbluterythrozyten zugefügt, die Reaktion dann nach 3o min. bei 37 Grad und 12 Stunden bei 4 Grad abgelesen. Zur Kontrolle wurde Antigen ohne Antikörper und umgekehrt Antikörper ohne Antigen inkubiert, um eine antikomplementäre Aktivität von Antigen und Antikörper zu erkennen. Der Antikörper war vorhanden, wenn der Überstand über den sedimentierten Erythrozyten klar war, es also zu keiner Hämolyse der sensibilisierten Erythrozyten kam, da das dazu benötigte Komplement durch die stattgefundene Reaktion zwischen Ag (Cytoplasmaextrakt) und Ak (im Patientenserum) schon verbraucht, also gebunden wurde.

B. Immunfluoreszenz-Test

Wir verwendeten die Methode der indirekten Fluoreszenz. Bei 7o Grad aufbewahrte Gefrierschnitte von 3-4 um Dicke von menschlichem Magen (mit Blutgruppe O Rh+, B Rh+), menschlicher Niere (mit Blutgruppe A_1Rh+, A_2Rh+) und menschlicher Schilddrüse (mit Blutgruppe O Rh+)

sowie von Niere und Leber der Ratte wurden getrocknet und mit 1-2 Tropfen des mit Coons-Puffer auf 1:5 verdünnten Patientenserums überschichtet und 2o min. in der feuchten Kammer bei Zimmertemperatur inkubiert. Nach 15 Min. Waschen der Schnitte mit Coons-Puffer wurden diese nun mit 1 Tropfen Fluoreszein-konjugierten Anti-Humanglobulinserum beschichtet und inkubiert und nach einer 2. Waschvorgang in Coons-Puffer mit Glyzerinlösung eingebettet. Nachweis der Immunfluoreszenz im UV-Licht-Mikroskop. Zur Kontrolle wurden alle Gefrierschnitte sowohl mit positiven Seren (mit hochtitrigen Ak gegen Kerne, glatte Muskulatur, Mitochondrien, Parietalzellen, Schilddrüsenepithel und Gefäßendothel), mit negativen Seren und nur mit dem markierten Ak untersucht.
Mit diesem Test ließen sich Antigen-Antikörper Komplexe nachweisen, die sich zwischen dem Antigen der Gefrierschnitte und der Antikörpern im Serum gebildet hatten. Wenn entsprechend statt des Fluoreszein-markierten Anti-Humanglobin-Serums komplementhaltiges menschliches Serum und Fluoreszein-markiertes anti-beta 1-C verwendet wurde, konnte mit dieser Methode auch eine Komplementbindung sichtbar gemacht werden. Mit monospezifischen Seren (z.B. anti-IgG) konnten die Immunklassen des Ak und durch Titration mit Coons-Puffer die Stärke der Ak-Titer bestimmt werden.
Die Ak gegen Gefäßendothel ließen sich am besten mit menschlichem Nierengewebe (Blutgruppe A_1Rh+) und Magenepithel (Blutgruppe BRh+) nachweisen, welche mit Hilfe eines starken anti-AB-Serums herausgesucht wurde. Durch Absorption des anti-AB-Serums mit Neutr AB (gereinigte Blutgruppensubstanz der Gruppe A und B) konnte die Fluoreszenz aufgehoben werden.

C. Absorptionsversuche

Für die Absorptionsstudien wurden stark positive Seren verschiedener Patienten mit Antikörper gegen Gefäßendothel und Antiseren gegen das Hepatitis-Antigen (F.Immuno und

Behring) mit Erythrozyten verschiedener Blutgruppen und mit Hammelerythrozyten inkubiert.
1-2 ml Serum wurden mit 7-15 ml dreifach gewaschener Erythrozyten sorgfältig durchmischt und im Reagenzglas für eine Stunde bei 37 Grad inkubiert. Danach erfolgte die Zentrifugation bei 3.ooo rpm, das dabei als Überstand wiedergewonnene Serum abpipettiert und mit einer 2.Portion des entsprechenden Erythrozyten-Sedimentes inkubiert. Insgesamt erfolgten pro Versuch 2-4 solcher Passagen. Nach der letzten Inkubation wurde das Serum in der Immunfluoreszenz wie oben beschrieben auf Ak gegen Gefäßendothel untersucht sowie mit Testerythrozyten der Firma Molter mit den Blutgruppen A,B,AB und O auf Agglutination überprüft.
Zur Kontrolle, um lediglich einen Verdünnungseffekt durch die mehrmalige Inkubation des Serums mit dem Erythrozytensediment auszuschließen, wurden folgende Versuche durchgeführt:

1. Inkubation des Antikörpers gegen Gefäßendothel bei 37 Grad für 48 Stunden war ohne Einfluß auf die Titerstärke.
2. Der Titerabfall eines hochtitrigen (1/16o) Serums mit Ak gegen Kerne betrug nach 4-maliger Passage mit je 1o ml Erythrozytenkonzentrat nur eine Stufe (auf 1/8o).
3. Bei Absorption eines niedertitrigen Antikörpers gegen Kerne (Titer 1/2o) war die schwach positive Fluoreszenz auch nach der 4.Passage mit je 1o ml Erythrozytenkonzentrat noch nachzuweisen.
4. Kein Titerabfall bei Absorptionsversuch von 3 hochtitrigen Antikörpern gegen Gefäßendothel mit jeweils 2mal15 ml autologen Erythrozyten.
5. Die Versuche ohne erfolgreiche Absorption sind als solche eine Kontrolle dafür, daß bei erfolgter Absorption des Antikörpers ein Verdünnungseffekt ausgeschlossen werden kann.

Als Ausschluß einer Reaktion mit dem Forssman-Antigen wurde 1 ml eines Serums mit Antikörper gegen Gefäßendothel mit 2 mal 1 ml Homogenat aus Meerschweinchen-Niere inkubiert und der Überstand in der Immunfluoreszenz untersucht. Eine Absorption war nicht zu erreichen.
In gleicher Weise wurden Seren mit Antikörper gegen das Hepatitis-B-Antigen (HB-Ag) mit verschiedenen Erythrozyten inkubiert und anschließend in der Überwanderungselektrophorese auf das HB-Ag untersucht. Als Antikörper diente uns ein Pool aus verschiedenen anti-Hb positiven Spendern (Fa.Behring) sowie ein Antiserum vom Kaninchen (Fa.Immuno).

D. Nachweis des Hepatitis-B-Antigens (HB-Ag)

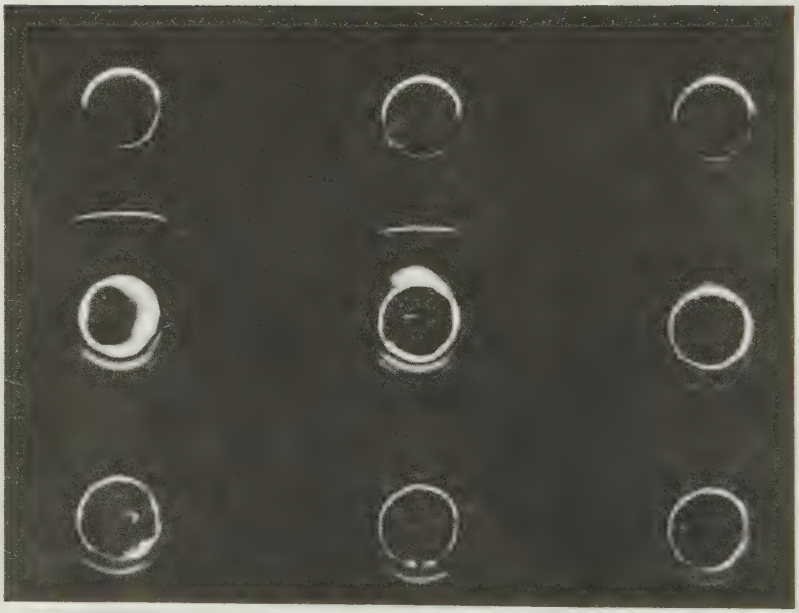
1. Mit der Überwanderungselektrophorese:Veronal-Agar (1%) wurde in 9x12 cm große Schalen ausgegossen und mit einer Schablone drei Lochreihen (Lochabstand 3mm) im Abstand von 1,5 cm ausgestanzt. In die mittlere Lochreihe wurde das zu untersuchende Serum eingefüllt, anodenwärts der Ak gegen das HB-Antigen, kathodenwärts das Antigen. Nach einer Laufzeit von 1,5 Std. in der Elektrophorese wanderte das HB-Antigen (als alpha-Globulin) zur Anode, der Antikörper als gamma-Globulin zur Kathode. Enthielt das Patientenserum das Antigen, so wanderte dieses im Anodenbereich auf den kathodenwärts wandernden Test-Antikörper zu und es kam zur Präzipitation. Bei positivem Antikörpernachweis im Serum kam es zur Präzipitation im Kathodenbereich durch das Zusammentreffen des anodenwärts wandernden Kontrollantigens mit dem kathodenwärts wandernden Patienten-Antikörper. (S. Abb. 1.)

2. Mit der Komplementbindungsreaktion

Mit dieser Methode wurden nur die Seren der Patienten mit autoimmuner Hepatitis und die Seren der 1o5 früh-

zeitig getesteten akuten Virushepatitiden untersucht. Als Antikörper wurde ein Hepatitis-B-Antiserum der Fa.Immuno (Wien) benutzt, das Prinzip der KBR entsprach dem zum Nachweis der Antikörper gegen Mitochondrien.

ANODE



KATHODE

Abb. 1: Immunpräzipitation des Hepatitis-B-Antigens in der Überwanderungselektrophorese, positiver Befund bei 2 von 3 Patienten.
Obere Reihe: Kontrollserum (HB-Antikörper positiv)
Mittlere Reihe: Patientenserum
Untere Reihe: Kontrollserum (HB-Antigen positiv)

ERGEBNISSE

I. Assoziation des Antikörpers gegen Gefäßendothel mit den Blutgruppen

945 Patienten mit hepatischem und 1862 mit nicht hepatischen Krankheiten wurden auf den Antikörper getestet. 4o8 davon waren eindeutig positiv. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht gehörten 3/4 (75,3 %) dieser Patienten zur Blutgruppe O. Von diesen 4o8 Patienten reagierten 3o7 ausschließlich mit homologen Gewebe und zwar mit der Niere des Spenders der Blutgruppe A und mit Magen eines Spenders der Blutgruppe B. In dieser Gruppe der mit homologen Gewebe reagierenden Patienten gehörten 284 (92,5 %) zur Blutgruppe O. Die restlichen 1o7 reagierten nur mit heterologem Gewebe und waren am besten mit der Mäuseniere nachweisbar, von ihnen hatten nur 23 (23 %) die Blutgruppe O, dagegen 57 (57 %) die Blutgruppe A. Die Korrelation dieser homologen und heterologen Gefäßendothel -Antikörper zu den jeweiligen Blutgruppen ist in Tabelle 4 dargestellt.
Menschliche Niere der Blutgruppe A, aber auch Schilddrüse, Magen und Darm von Patienten mit dieser Blutgruppe sind zum Nachweis des homologen Antikörpers besonders geeignet. Der Antikörper gehört zu den Immunglobulinen vom IgG-Typ und bindet Komplement. Wiederholtes Auftauen beeinträchtigte nicht wesentlich die Antikörper-Aktivität,und bei minus 2o Grad C waren diese Antikörper über Jahre haltbar. Auch die Inkubation bei 37 Grad C über 24 Stunden und 56 Grad C bis zu 1 Stunde führte nicht zu einem Titerabfall.
Seren von Patienten mit Blutgruppe A reagierten nicht mit dem Nierengewebe des Spenders mit Blutgruppe A, waren jedoch mit heterologem Gewebe vor allem dann nachweisbar, wenn die Titer höher als 1:4o waren. Hochtitrige mit homologem Gewebe reagierende Gefäßendothel-Antikörper kamen fast ausschließlich bei Patienten mit der Blutgruppe O vor (Tab. 5).

Tab. 3: Blutgruppenverteilung bei 4o8 Patienten mit homologen und heterologen Antikörpern gegen Gefäßendothel.

Blutgruppe	n	Prozent
O	3o7	75,3
A	73	17,9
B	23	5,6
AB	5	1,2
Gesamt	4o8	1oo,o

Tab. 4: Häufigkeit von homologen und heterologen Antikörpern gegen Gefäßendothel bei den Blutgruppen O,A,B und AB.

Blutgruppe	Anzahl (n)	Antikörper gegen Gefäßendothel (n)	
		homolog	heterolog
O	3o7	284	23
A	73	16	57
B	23	5	18
AB	5+	2	3
Gesamt	4o8	3o7	1o1

+die Antikörper bei Blutgruppe AB waren nur niedertitrig (Titer unter 1/4o)

Tab. 5: Häufigkeit von hochtitrigen (Titer über 1/4o) homologen und heterologen Antikörpern gegen Gefäßendothel bei der Blutgruppe O und A.

Blutgruppe	n	Antikörper gegen Gefäßendothel	
		homologe	heterologe
O	89	87	2
A	15	2	13
Gesamt	1o4	89	15

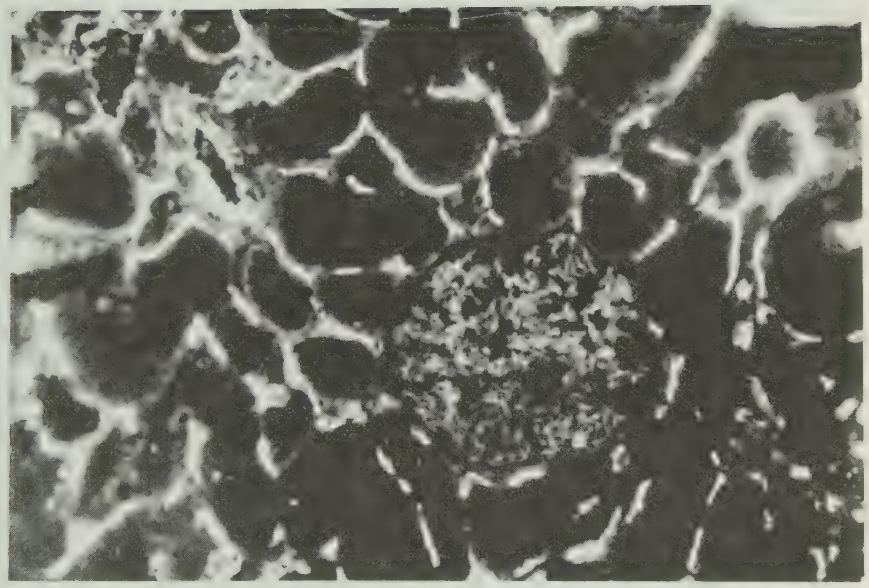


Abb. 2: Nachweis der Antikörper gegen Gefäßendothel in der Immunfluoreszenz im Serum einer Patientin (V.B.) mit einer Hepatitis B. Die glomeruläre und peritubuläre Kapillaren einer menschlichen Niere der Blutgruppe A_1Rh + sind deutlich zu erkennen. Vergrößerung 1oo x.

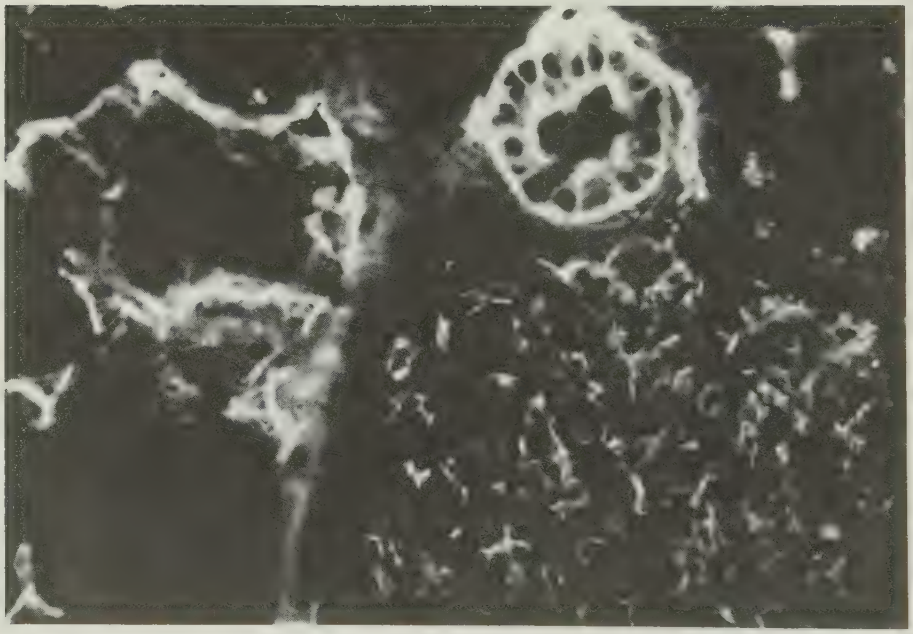


Abb. 3: Reaktion des Serums V.B. mit Zellen des juxtaglomerulären Apparates. Vergrößerung 28o x.

Abb. 4: Fluoreszenz der glomerulären Kapillaren in der Niere in starker Vergrößerung (560 x).

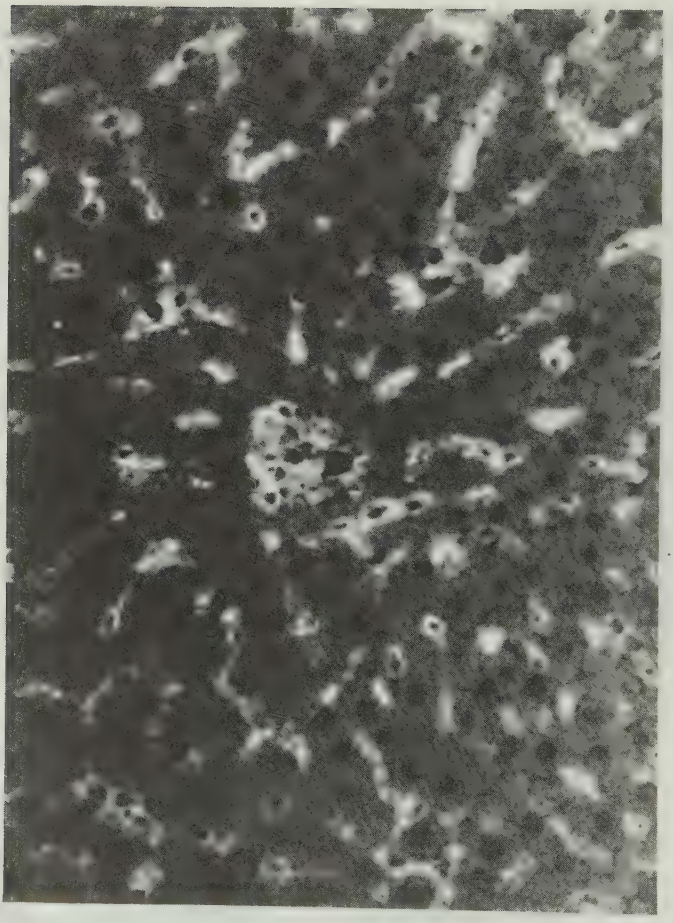


Abb. 5: Nachweis heterologer Antikörper gegen Gefäß-endothel in der Rattenleber nach Inkubation mit einem hochtitrigen Antikörper. Die Lebersinus zeigen eine deutliche Immun-fluoreszenz. Vergrößerung 25o x.

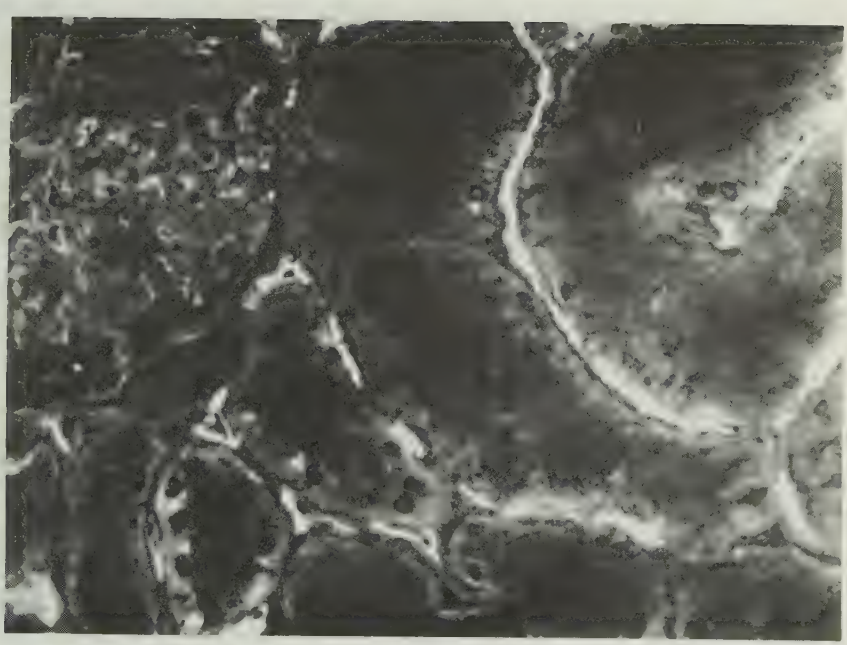


Abb. 6: Immunfluoreszenz des Gefäßendothels der peritubulären und glomerulären Kapillaren inder Niere A_1 Rh + nach Inkubation mit anti-AB Testserum (Fa.Asid). Vergrößerung 56o x.

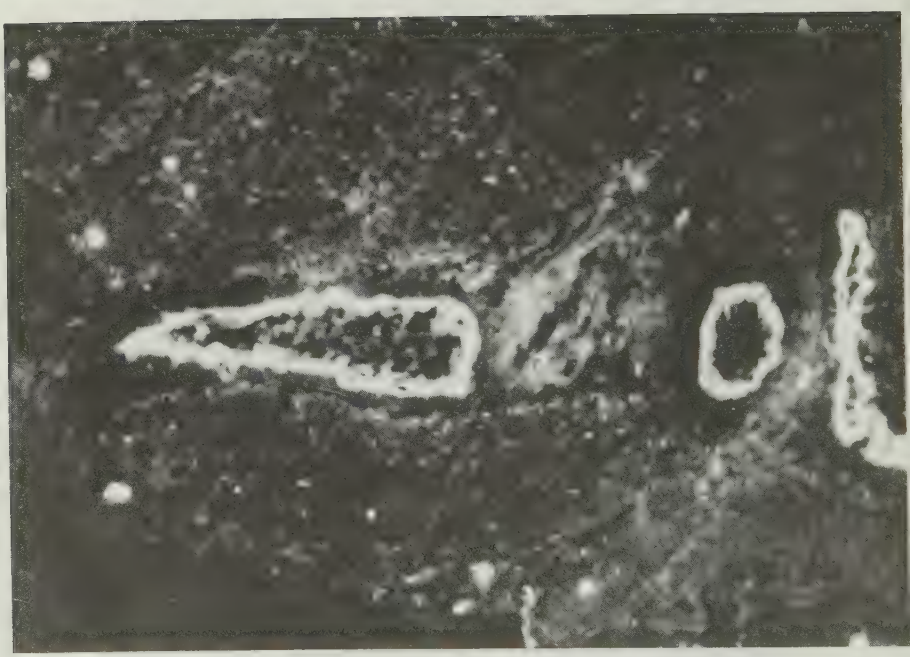


Abb. 7: Immunfluoreszenz des Gefäßendothels im menschlichen Magen B Rh + nach Inkubation mit anti-AB Serum (Fa.Asid). Vergrößerung 28o x.

II. Charakterisierung des Antigens

Diese Beobachtungen führten zu der Frage, inwieweit dieses Immunfluoreszenzmuster durch eine Reaktion der Seren mit Antigenen der Blutgruppe A und B bedingt ist. Wir korrelierten deshalb die Anti-A und die Anti -B Isoagglutinin-Titer mit dem Titer in der Immunfluoreszenz. Wie Abbildung 8 zeigt, bestand kein eindeutiger Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern. Dagegen ließen sich mit den handelsüblichen Anti-AB-Seren der Firma Asid eine mit den Gefäßendothel-Antikörpern identische Immunfluoreszenz feststellen (Abb. 6), wobei diese Antikörper ebenfalls nur im homologen System reagierten. Anti-A und Anti-B-Seren zeigten ein gleiches, insgesamt aber schwächeres Immunfluoreszenzmuster. Für das Vorliegen einer Antikörperreaktion mit Blutgruppensubstanzen-assoziierten Antigen sprachen auch die Befunde, daß nach Behandlung der Gefrierschnitte mit Aethanol und Methanol, die Blutgruppensubstanz zerstören, auch die Immunfluoreszenz aufgehoben wurde.
Im Gegensatz dazu hatte die Behandlung der Schnitte mit Elastase und Kollagenase keinen Einfluß auf die Intensität der Fluoreszenz.
Ferner konnten die Antikörper gegen Gefäßendothel durch gereinigte Substanzen der Blutgruppen A und B (Neutr-AB)vollständig absorbiert werden. Interessant war, daß auch die Absorption des Antikörpers mit Erythrozyten der Blutgruppe O und nicht nur mit Blutgruppensubstanzen A und B zur Aufhebung der Fluoreszenz führte.
Weiterhin konnten durch Absorptionsversuche mit Erythrozyten der Blutgruppe O,A,B und AB die Verwandtschaft des Antigens zu den Blutgruppensubstanzen gezeigt werden.

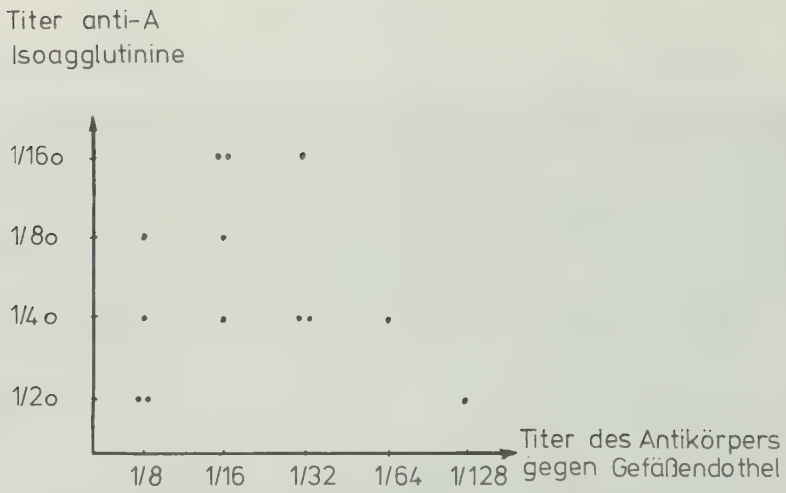


Abb.8 Titer Isoagglutinine anti-A und der Antikörper gegen Gefäßendothel bei 13 Patienten mit der Blutgruppe O.

Abb. 8: Titer der Isoagglutinine anti-A und der Antikörper gegen Gefäßendothel bei 13 Patienten mit der Blutgruppe O.

III. Ergebnis der Absorptionsversuche

Für die Absorptionsversuche wurde immer ein hochtitriges Standard-Serum verwandt (Patientin V.B.). Die entsprechenden Befunde sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Erythrozyten der Blutgruppe A führten immer und zwar bereits nach der ersten Inkubation zu einer Aufhebung der Fluoreszenz, während bei Verwendung der Erythrozyten der Gruppe O und B 3-5 mal absorbiert werden mußte, bevor eine Aufhebung erzielt werden konnte.
Bei 14 verschiedenen Erythrozyten der Blutgruppe O gelang nur mit 9 Erythrozyten-Sedimenten eine Absorption und erst nach der vierten Passage, während mit Erythrozyten der Blutgruppe A immer bereits bei der ersten Passage die vollständige Absorption der Antikörper erreicht werden konnte.
Bei Verwendung von 5 verschiedenen Erythrozyten-Sedimenten der Blutgruppe B gelang mit 3 Spender-Erythrozyten die Absorption. Erythrozyten der Blutgruppe AB absorbieren immer vollständig Gefäßendothel-Antikörper, ebenfalls schon nach der jeweils ersten Passage.
Um zu prüfen, ob die fluoreszierenden Gefäßendothel-Antikörper mit den agglutinierenden Blutgruppen-Antikörper identisch sind, wurde vor und nach Inkubation mit den Erythrozyten auf agglutinierende Aktivität des Standard-Serums getestet. Absorption mit Blutgruppe AB führte immer zu einer Aufhebung derAgglutination, Absorption mit Erythrozyten der Blutgruppe O erbrachte in keinem Fall eine Änderung der agglutinierenden Aktivität. Nach Inkubation mit A-Erythrozyten waren nur die Anti-A-Agglutinine aufgehoben, nach Absorption mit B-Erythrozyten nur die Anti-B-Agglutinine. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, daß die agglutinierenden und fluoreszierenden Antikörper wahrscheinlich zwei verschiedene Antigenspezifitäten besitzen.

Abb. 9 a)- c): Absorption von Antikörper gegen Gefäßendothel (Pat. V.B., Blutgruppe O) mit autologen und heterologen Erythrozyten der Blutgruppe O.

a) Immunfluoreszenz mit Magen der Blutgruppe B vor der Absorption .

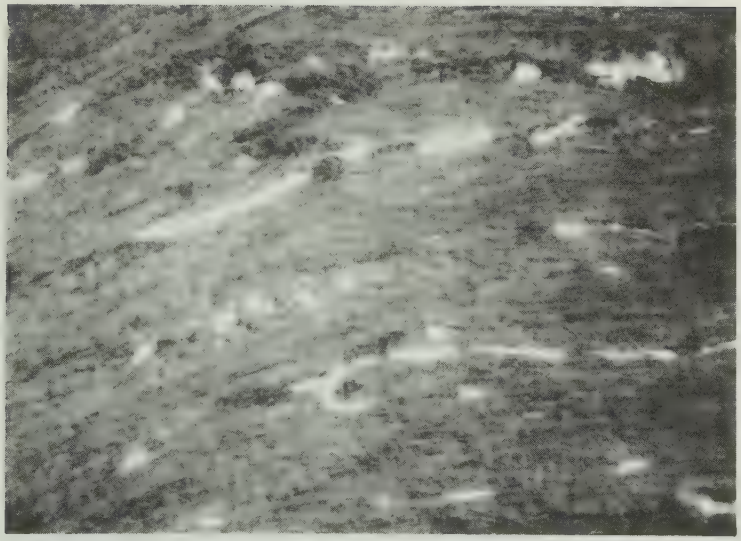


Abb. 9 b): Immunfluoreszenz nach Absorption des Gefäßendothel-Antikörpers mit autologen Erythrozyten. Die Fluoreszenz ist gleich wie vor Absorption.

Abb. 9 c): Immunfluoreszenz nach Absorption mit homologen Erythrozyten der Blutgruppe O. Der Antikörper gegen Gefäßendothel ist nicht mehr nachweisbar.

Abb. 1o a)-b): Absorption eines hochtitrigen Antikörpers gegen Gefäßendothel (Pat. V.B. mit der Blutgruppe O) mit Erythrozyten der Blutgruppe O.
a) Positive Fluoreszenz mit Magen der Blutgruppe B vor Absorption.

Abb. 1o b): Negative Fluoreszenz nach Absorption

Tab. 6: Absorptionsversuche mit Antikörper gegen Gefäßendothel von Patienten mit Blutgruppe O im homologen (mit menschlichen Erythrozyten), autologen (mit eigenen Erythrozyten) und im heterologen System (mit Erythrozyten vom Hammel).

Im homologen System	Absorpt. versuche (n)	mit Absorpt.	ohne Absorp.	Agglutination des AK nach Absorption Mit Erythrozyten d.Blutgruppe A	B	AB	Hammel
Mit Erys der BG. O	14	9	5	+	+	+	+
Mit Erys der BG. A	6	6	0	Ø	+	+	+
Mit Erys der BG. B	5	3	2	+	Ø	+	+
Mit Erys der BG. AB	4	4	0	Ø	Ø	Ø	+
Im autologen System							
Absorption des AK gegen Gefäßendothel mit autologen Erys	3	0	3	+	+	+	-
Im heterologen System							
mit Erythrozyten vom Hammel	2	2	0	+	+	+	Ø

+ Agglutination
Ø keine Agglutination
BG Blutgruppe

Mit Autologen-Erythrozyten der Blutgruppe O, das heißt nach Inkubation des Standard-Serums der Patientin V.B. mit ihren eigenen Erythrozyten ließ sich eine Absorption nicht erreichen (Abb. 9 b).
Bei der Analyse dieses mit verschiedenen Blutgruppen-Antigenen reagierenden Gefäßendothel-Antikörpers im Hinblick auf die Aktivität desHepatitis-B-Antikörpers stellte sich heraus, daß nur dann eine Absorption von Hepatitis-B-Antikörper erfolgte, wenn auch der Gefäß-endothel-Antikörper absorbierbar war. (Tab. 7).
Es wurde deshalb versucht, diekommerziell erhältlichen Hepatitis-B-Antikörper von Kaninchen und Mensch mit Erythrozyten der Blutgruppe O,A,B und AB sowie mit Hammel-Erythrozyten zu absorbieren (Tab. 8).
Insgesamt wurden 35 Absorptionsversuche durchgeführt, 25 mit dem vom Kaninchen stammenden Antikörper und 1o mit dem vom Menschen. Hepatitis-B-Antikörper vom Menschen ließ sich immer mit Erythrozyten der Blutgruppe A und B absorbieren, in 3 von 4 Fällen auch Erythro-zyten der Blutgruppe B, jedoch nur in 7von 1o Absorptions-versuchen mit der Blutgruppe O.
Mit dem Hepatitis-B-Antikörper vom Kaninchen konnte dagegen nur zweimal mitder Blutgruppe O absorbiert werden (Tab. 8).

Tab. 7: Absorption des Standardserums V.B. (mit stark positiven Antikörpern gegen Gefäßendothel) mit Erythrozyten von Spendern mit verschiedener Blutgruppe im Vergleich zum Hepatitis-B-Antikörper.

Spender Nr.	Blutgruppe	Absorption des Gefäßendothel-Antikörpers	Absorption des Hepatitis-B Antikörpers
1	O	+	+
2	O	+	+
3	O	Ø	Ø
4	O	Ø	Ø
5	O	+	+
6	O	+	+
7	O	+	+
8	O	+	+
9	O	Ø	Ø
1o	O	+	+
11	A	+	+
12	A	+	+
13	A	+	+
14	A	+	+
15	B	+	+
16	B	+	+
17	B	Ø	Ø
18	B	+	+
19	AB	+	+
2o	AB	+	+
21	AB	+	+

\+ Absorption der Antikörper
Ø keine Absorption

Tab. 8: Absorptionsversuche von Anti-Hepatitis-B-Seren mit Erythrozyten vom Mensch und vom Hammel.

Mit menschl. Erythr.	mit anti-HB-Serum von menschl.Spendern			mit anti-HB-Serum vom Kaninchen		
	Anzahl Teste	mit Abs.	ohne Abs.	Anzahl Teste	mit Abs.	ohne Abs.
der Blutgruppe O	1o	7	3	4	2	2
der Blutgruppe A	4	4	Ø	3	Ø	3
der Blutgruppe B	4	3	1	2	Ø	2
der Blutgruppe AB	3	3	Ø	-	-	-
Mit Erythrozyten vom Hammel	4	2	2	1	Ø	1
Gesamt	25	19	6	1o	2	8

IV. Klinische Bedeutung des Antikörpers gegen Gefäßendothel

A. Häufigkeit homologer und heterologer Antikörper gegen Gefäßendothel bei Lebererkrankungen.

Untersuchungen zum Nachweis des Antikörpers gegen Gefäßendothel wurden bei insgesamt 28o7 Patienten durchgeführt, davon hatten 4o8 diesen Antikörper, 3o7 im homologen, 1o1 im heterologen System. Die Häufigkeit dieses Antikörpers in Relation zu den verschiedenen Krankheitsgruppen ist in Tabelle 9 aufgezeigt. Die homologen Antikörper gegen Gefäßendothel fanden sich bevorzugt bei akuten und chronischen Hepatitiden einschließlich der posthepatitischen Leberzirrhose, wesentlich seltener waren sie bei den nicht entzündlichen hepatischen und alkoholischen Lebererkrankungen, bei den nicht hepatischen Krankheiten kamen sie nur in 5% der Fälle vor (Tabelle 7).
Das Gesamtverhältnis von homologen zu heterologen Antikörpern betrug bei den entzündlichen (virusassoziierten) Hepatitiden 5:1.
Bei der Korrelation hochtitriger Antikörper-Fälle mit den jeweiligen klinischen Diagnosen zeigte sich eine starke Assoziation homologer Antikörper mit entzündlichen (virusassoziierten) Lebererkrankungen (Verhältnis homologer Antikörper zu heterologen Antikörpern 54:1), während bei alkoholischen und nicht entzündlichen Lebererkrankungen nur in zwei Fällen hochtitrige Antikörper gegen heterologes Gewebe nachgewiesen werden konnte (Tabelle 1o).
Bei den nicht-hepatischen Krankheiten betrug das Verhältnis hochtitriger homologer zu heterologer Antikörper 3:1.
Diese Untersuchungen unterstreichen erneut die hohe klinische Relevanz dieses Antikörpers im Hinblick auf die Differentialdiagnose zwischen Hepatitis einschließlich Folgestadium und alkoholischen Lebererkrankungen.

In Tabelle 11 ist ferner nochmals auf die starke Assoziation zwischen dem Nachweis homologer Gefäßendothel-Antikörper einerseits und virusassoziierten Erkrankungen andererseits hervorzuheben.

Tab. 9: Verteilung der homologen und heterologen Antikörper gegen Gefäßendothel bei hepatischen und nicht-hepatischen Krankheiten.

Krankheitsgruppe	n	Antikörper gegen Gefäßendothel homolog	heterolog	Verhältnis von homol. : het. Antikörpern
akute und chronische Hepatitiden	745	18o (24%)	34 (5%)	5:1
alkoholische und nicht-entzündliche Leberkrankheiten	2oo	25 (13%)	12 (6%)	2:1
nicht-hepatische Krankheiten	1862	1o5 (5%)	55 (3%)	2:1
Gesamt	28o7	3o7 (11%)	1o1 (3%)	3:1

Tab. 1o: Häufigkeit von hochtitrigen (Titer über 1/4o) homologen und heterologen Antikörpern gegen Gefäßendothel bei den verschiedenen Krankheitsgruppen.

Diagnosen	Anzahl Pat.	davon mit AK-GE (Titer > 1/4o) homolog	heterolog.	davon assoziiert mit Blutgruppe O homolog	heterolog
akute und chronische Hepatitiden	745	54	1	52	1
alkohol. und nicht-entzündl. Lebererkrankungen	2oo	o	2	o	1
nicht-hepat. Krankheiten	1862	31	12	27	5

Tab. 11: Häufigkeit der Antikörper gegen homologes (hom) und heterologes (het) Gefäßendothel bei Patienten mit hepatischen und nicht-hepatischen Krankheiten

Diagnose	Patienten (n)	davon mit Antikörpern gegen GE (n)	hom / het	(Prozent)
Akute Virushepatitis	237	95	78 / 17	4o
davon frühzeitig und fortlaufend getestet	1o5	62	5o / 12	59
protrahiert verlaufend und chronisch persistierende Hepatitis	83	25	19 / 6	3o
chronisch aggressive Hepatitis	215	43	38 / 5	2o
Leberzirrhose	21o	51	45 / 6	24
nicht-hepatische Krankheiten	1862	157	122 / 35	8

B. Antikörper gegen Gefäßendothel bei der akuten Virushepatitis.

Bei 4o% sämtlicher Patienten mit einer akuten Virushepatitis konnte der Gefäßendothel-Antikörper gefunden werden. Wurde schon Serum ab der ersten Krankheitswoche untersucht betrug der Prozentsatz 59% (Tabelle 11). Bei den protrahiert verlaufenden und chronisch persisiterenden Hepatitiden wiesen wir in 3o%, beiden chronisch aktiven Hepatitiden und Leberzirrhosen in 2o bzw. 24% den Antikörper nach. Bei den nicht hepatischen Krankheiten wurde in 8% ein positiver Befund erhoben. Setzt man die Häufigkeit dieser Antikörper in Relation zur Blutgruppe O, so war bei 66 Patienten mit dieser Blutgruppe und der Diagnose einer akuten Virushepatitis in 66,7% der Antikörper gegen Gefäßendothel vorhanden (Tabelle 12).
Die entsprechenden Zahlen für die chronisch aktive Hepatitis und Leberzirrhose sind 33 bzw. 49,4%.
Die Häufigkeit der Gefäßendothel-Antikörper in Korrelation zu den jeweiligen Blutgruppen ist in Tabelle 13 anhand von 1o5 Patienten mit akuter Virushepatitis dargestellt, die im Verlauf, beginnend mit der ersten Krankheitswoche, getestet wurden. 62 Patienten hatten den Gefäßendothel-Antikörper, 5o nur gegenhomologes Gewebe. Interessant ist, daß auch 13 Patienten mit Blutgruppe A und zwei mit der Blutgruppe B homologe Endothel-Antikörper hatten, hochtitrige homologe Antikörper fanden sich dagegen nur bei der Blutgruppe O, und zwar in 9 von 35 Fällen.
Im heterologen System ließen sich nur einmal, und zwar bei einem Patienten der Blutgruppe A hochtitrige Antikörper nachweisen.

Tab. 12: Häufigkeit von homologen und heterologen Antikörpern gegen Gefäßendothel bei Patienten mit der Blutgruppe O.

Diagnose	Patienten mit Blutgr.O		davon mit Antikörpern gegen Gefäßendothel		Gesamtzahl der Pat. mit AK gegen GE und mit Blutgruppe O	
			homolog	heterolog		
	n	(%)	n	n	n	(%)
Akute Hepatitis	99	(41,8)	63	3	66	(66,7)
protrahiert verlaufende und chron. persistierende Hepatitis	36	(43,3)	18	2	2o	(55,6)
chronisch aktive Hepatitis	97	(45,1)	31	1	32	(33,o)
Leberzirrhose	89	(42,4)	42	2	44	(49,4)
Gesamt	321	(43,1)	154	8	162	(5o,5)

+ die Prozentzahlen in dieser Spalte beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten mit dieser Diagnose

GE = Gefäßendothel

Tab. 13: Nachweis von homologen und heterologen Antikörpern gegen Gefäßendothel bei 1o5 frühzeitig und fortlaufend getesteten Patienten mit akuter Virushepatitis in Abhängigkeit von der Blutgruppe.

Blutgruppe	n	Häufigkeit des Antikörper - Nachweises homolog n	davon Titer über 1/4o n	heterolog n	davon Titer über 1/4o n
O	5o[+]	35	9[++]	2	0
A	44	13	1	7	1
B	7	2	1	0	0
AB	4	0	0	3	0
Gesamt	1o5	5o	11	12	1

[+] 37 von 5o, d.h. 74% der Virushepatitiden mit Blutgruppe O haben Antikörper gegen Gefäßendothel bei frühzeitiger Testung

[++] stark positive homologe Antikörper fast ausschließlich bei der Blutgruppe O nachweisbar.

C. Antikörper gegen Gefäßendothel bei gesunden Blutspendern

Unter den 2oo Blutspendern mit der Blutgruppe O fanden wir nur bei 3 (1,5%) niedertitige Antikörper gegen Gefäßendothel.

V. Beziehungen des Antikörpers gegen Gefäßendothel zu anderen Gewebs-Antikörpern und zum Hepatitis-B Antigen.

Die Häufigkeit der Antikörper gegen Gefäßendothel im Vergleich zu anderen Antikörpern, wie sie bei der akuten Virushepatitis vorkommen, zeigt Tabelle 14, aus der hervorgeht, daß sie genauso oft wie Antikörper gegen glatte Muskulatur zu finden waren und zwar in jeweils 4o%. Antikörper gegen Kerne traten dagegen nur in 11%und nur in den ersten Wochen auf. Antikörper gegen Mitochondrien waren in keinem Fall nachzuweisen.
In der Gruppe der 1o5 frühzeitig getesteten Patienten mit akuter Virushepatitis konnte in 74% (n-78) das Hepatitis-B-Antigen mit der Überwanderungselektrophorese nachgewiesen werden. Nimmt man nur diese eindeutig als akute Hepatitis viraler Genese klassifizierbaren Fälle heraus, so fällt auf, daß hier bis zu6o% Antikörper gegen Gefäßendothel und glatte Muskulatur nachweisbar waren; Antikörper gegen Gefäßendothel oder gegen glatte Muskulatur kamen dagegen in 9o% vor (Tabelle 15).
Diese Befunde unterstreichen die Hypothese, daß es sich bei diesen Gruppen von Antikörpern vor allem um ätiologische Marker eines virusassoziierten Antigens handelt.
In Abbildung 1o haben wir das Verhalten der Immunphänomene im Verlauf der akuten Virushepatitis aufgezeigt. Dabei ist auffallend, daß zwar die Antikörper gegen glatte Muskulatur und das Hepatitis-B-Antigen kontinuierlich abfallen, die Kurve der Antikörper gegen Gefäßendothel aber fast parallel der Abszisse verläuft.

Tab. 14: Häufigkeit fluoreszierender und komplementbindender Antikörper bei 237 Patienten + mit akuter Virushepatitis.

Antikörper	Nachweismethode	Anzahl positiv	Prozent positiv
organunspezifische			
- glatte Muskulatur	IFL	95 ++	4o
- Gefäßendothel	IFL	95	4o
- Kerne	IFL	27 ++ +++	11
- Mitochondrien	IFL	o	o
- Cytoplasma-Extrakt (Rattenniere)	KBR	124 (Titer 1/4 bis 1/16)	56
organspezifische			
- Parietalzellen des Magens	IFL	1o	4
- Epithelzellen der Schilddrüse	IFL	13	5

IFL - Immunfluoreszenz
KBR - Komplementbindungsreaktion
\+ - Bei Testung in der 1. Woche sind von 1o5 Patienten 78 Hepatitis-B-Antigen positiv.
++ - passager auftretend und vorwiegend mit heterologen Gewebe sowie niedertitrig reagierend
+++ - darunter 2 Seren mit Titer über 1/4o.

Tab. 15: Immunphänomene bei 78 Hepatitis-B-Antigen (HB-Ag) positiven akuten Hepatitiden

HB-Ag positive akute Hepatitis assoziiert mit Antikörpern gegen	Prozent positiv
- glatte Muskulatur	61
- Gefäßendothel	65
- Gefäßendothel u.glatte Musk.	38
- Gefäßendothel oder gl. Musk.	9o +
- Kerne	22
- Kerne und glatte Muskulatur	14
- Mitochondrien	o

+ d.h. nur 1o% aller HB-Ag positiven Fälle hatten im Verlauf der Krankheit keine fluoreszierenden Antikörper

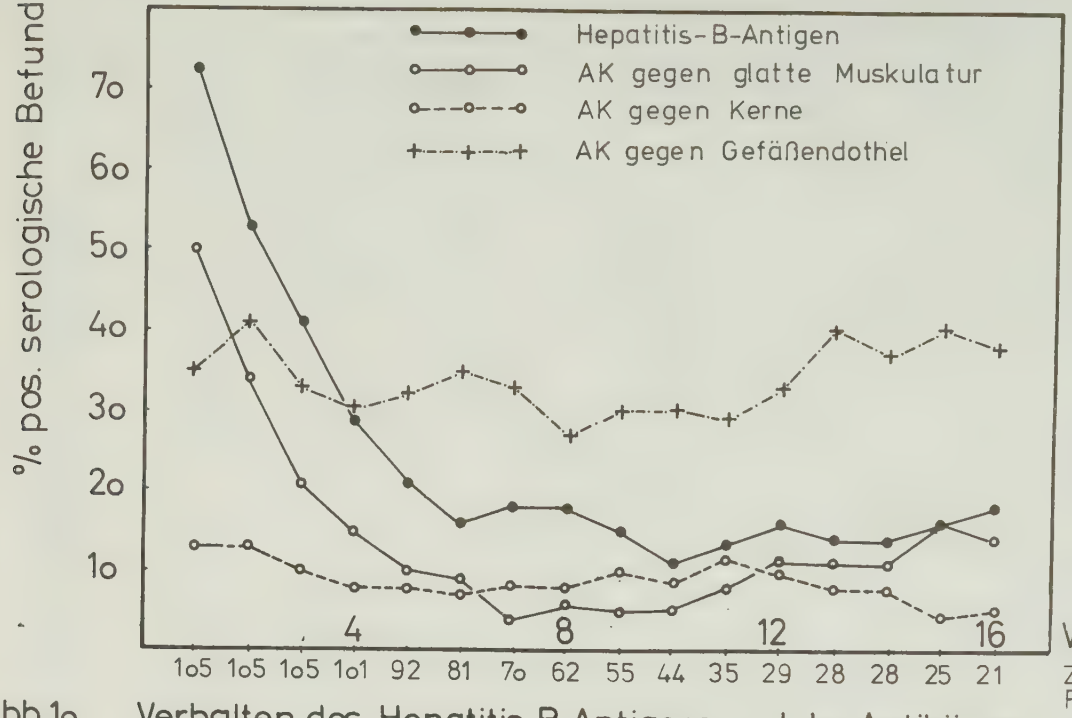


Abb.1o Verhalten des Hepatitis-B-Antigens und der Antikörper gegen Kerne, glatte Muskulatur und Gefäßendothel im Verlauf von 1o5 akuten Virushepatitiden. (in Prozent)

Dies erklärt sich daraus, daß bei einem Drittel der Fälle der Antikörper erst nach dem Negativwerden des Hepatitis-B-Antigens nachweisbar wurde.

VI. Häufigkeit des Antikörpers gegen Gefäßendothel bei autoimmunen Leber-Erkrankungen.

Die autoimmunen Hepatitiden haben wir nach BERG (8) in 3 Gruppen eingeteilt:

1. Lupoide Hepatitis: chronisch aggressive Hepatitis oder Leberzirrhose mit hochtitrigen Antikörpern gegen Kerne und glatte Muskulatur.
2. Cholestatische Verlaufsform: chronisch aggressive Hepatitis oder Leberzirrhose, gekennzeichnet durch den gleichzeitigen Nachweis von Antikörpern gegen Mitochondrien wie auch gegen Kerne und glatte Muskulatur.
3. Primär biliäre Zirrhose: mit Nachweis hochtitriger Antikörper gegen Mitochondrien.

Allen drei Gruppen gemeinsam ist das permanente Auftreten dieser Immunphänomene, der fehlende Hinweis auf eine durchgemachte akute Hepatitis und die Prädominanz des weiblichen Geschlechts. In der Tabelle 16 sind diese 3 Gruppen den nicht autoimmunen chronischen Hepatitiden und Leberzirrhosen gegenübergestellt. Antikörper gegen Gefäßendothel waren bei den 119 autoimmunen Hepatitiden nur in einem Fall (Pat. K.M.), bei den 3o6 nicht autoimmunen chronischen Hepatitiden und Leberzirrhosen dagegen in 89 Fällen nachweisbar. Bei diesem Fall handelte es sich um den Übergang einer autoimmunen Hepatitis in eine transfusionsbedingte Serum-Hepatitis. Der Verlauf wird auf Seite 5o dargestellt.

Tab. 16: Häufigkeit des Antikörpers gegen Gefäßendothel bei 119 autoimmunen und 3o6 nicht-autoimmunen Lebererkrankungen

Autoimmune Hepatitiden	Patienten n	davon mit Antikörpern gegen Gefäßendothel n	Prozent
- Lupoide Hepatitis chron. aggressive Hepatitis u. Leberzirrhose mit AK gegen Kerne u. glatte Muskul.	57	1	1,8
- Cholostatische Verlaufsform chron. Hepatitis und Leberzirrhose mit AK gegen Kerne, glatte Muskulatur u. Mitochondrien	24	o	o
- Primär biliäre Zirrhose chron. Hepatitiden mit AK gegen Mitochondrien	38	o	o
Gesamtzahl der autoimmunen Hepatitiden	119 +	1	o,8
Nicht-autoimmune Hepatitiden			
- chronisch aktive Hepatitis und Leberzirrhose ohne Ak gegen Kerne, glatte Muskulatur u.Mitochondrien	3o6 ++	89	29

+ von 119 Patienten hatten 48 die Blutgruppe O

++ von 3o6 Patienten hatten 138 die Blutgruppe O,davon 79 Antikörper gegen Gefäßendothel

VII. Häufigkeit von Antikörpern gegen Gefäßendothel bei nicht-hepatischen Erkrankungen

Wie schon oben (S.8) ausgeführt, wurden 1862 Patienten mit nicht-hepatischen Krankheiten untersucht.
Nur bei 8% (n-157) konnte der Antikörper gegen Gefäßendothel gefunden werden (s. Tabelle 17). 35 der 157 positiven Patienten hatten innerhalb der letzten 12 Monate mehrfach Vollblutkonserven erhalten, davon 9 mit Nierenerkrankungen, 3 mit Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, 8 mit malignen Tumoren und 14 mit verschiedenen anderen Erkrankungen. 33 dieser polytransfundierten hatten homologe Antikörper gegen Gefäßendothel, 2 heterologe Antikörper, 2 waren Hepatitis-B-Antigen, 3 Hepatitis-B-Antikörper-positiv. Unter den 53 Patienten aus der Gruppe der "sonstigen Erkrankungen" waren 19 mit durch Erregernachweis gesicherten Infektionskrankheiten viraler oder bakterieller Genese. Den höchsten Titer überhaupt (über 1:16o) hatte ein Patient mit gesicherter Lyssa.
Bei 9 Patienten, bei denen wir zunächst Gefäßendothel-Antikörper ohne Hinweis auf eine Hepatitis nachweisen konnten, führten wir Verlaufsuntersuchungen im Abstand von 1-2 Jahren durch (s. Tabelle18). Dabei zeigte sich, daß bei der 2. Kontrolle nun bei 6 von 9 Patienten die Diagnose einer chronischen Hepatitis oder Leberzirrhose gestellt wurde. Bei den restlichen 3Patienten ließ sich kein Leberschaden verifizieren. Diese Befunde deuten an, daß die Persistenz dieser Antikörper in erster Linie an das Vorliegen eines Zustandes bei oder nach Hepatitis denken lassen muß.

Tab. 17: Häufigkeit von Antikörpern gegen Gefäß-endothel bei nicht-hepatischen Krankheiten

Krankheitsgruppe	n	Antikörper positiv n	Anzahl homolog / heterolog
- Niere	71	18	16 : 2
- Bindegewebe	376	11	9 : 2
- Magen-Darm	53	12	8 : 4
- Schilddrüse	122	11	9 : 2
- Muskel	139	12	11 : 1
- Gelenke (PCP)	68	12	11 : 1
- Malignome	49	13	11 : 2
- sonstige Erkrankungen	815	67	47 : 2o
- Autoimmun-Krankheiten	169	1	o : 1
Gesamt	1862	157 (8%)	122 : 35

Tab. 18 VERLAUFSBEOBACHTUNG BEI 9 PATIENTEN MIT NICHT HEPATISCHEN DIAGNOSEN UND NACHWEIS VON ANTIKÖRPERN GEGEN GEFÄßENDOTHEL

Patient m/w	1. stationärer Aufenthalt Datum	Lp.	Diagnose	2. stationärer Aufenthalt Datum	Lp.	Diagnose
A.L. m. 64	Juli 71	nein	Malabsorptions-syndrom	März 73	ja	Chron. Hepatitis, Leber-zirrhose nicht sicher auszuschließen
A.A. w. 43	Jan. 73	nein	Spondylosis deformans	März 73	ja	Abklingende Hepatitis
K.F. m. 6o	Mai 71	nein	Granulocyto-penie	Nov. 71	ja	Chron. Hepatitis
W.M. m. 44	Okt. 72	nein	V.auf alk. Leber-schaden	März 73	ja	Schwere chron. aggressive Hepatitis. Kein Hinweis auf Alkoholabusus
F.C. m. 25	Mai 7o	nein	Pericarditis obstruktiva	Juni 71	ja	Chron. Hepatitis
G.Z. w. 57	Okt. 69	nein	V.auf Gallenwegs-entzündung	Febr.71	ja	Schwere Leberdystrophie bei Leberzirrhose
H.B. w. 56	Mai 71	nein	Proteus Sepsis	März 73	nein	Kontrollunters.Leber o.B.
A.F. m. 37	Apr. 69	nein	Periarteriitis nodosa	März 72	nein	Kontrollunters.Leber o.B.
W.K. m. 52	Aug. 71	nein	Myxödem,Hypothy-reose	Aug. 72	nein	Kontrollunters.Leber bioch.o.B.,aber "derb und scharfrandig"

Lp. - Leberpunktion

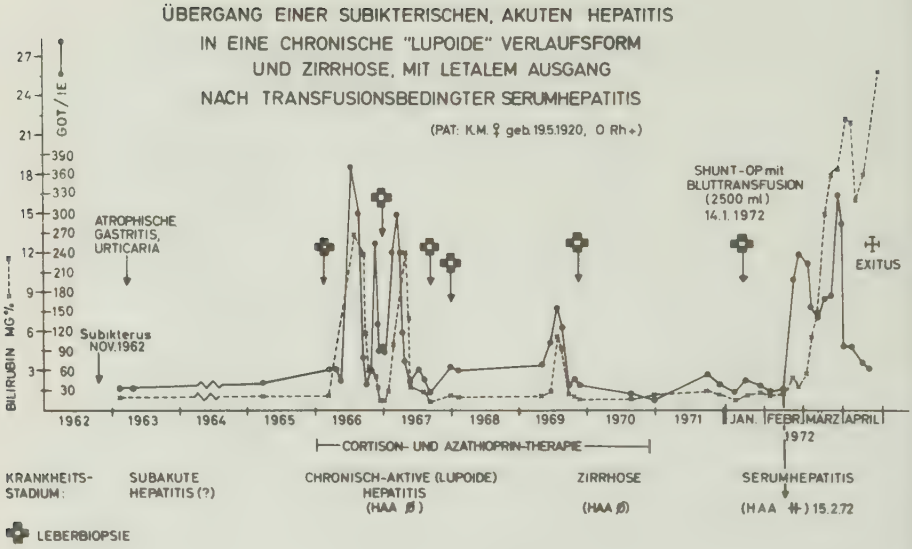
VIII. Klinische Beobachtungen

Im folgenden werden einige signifikante Verläufe besprochen, um an Hand klinischer Beobachtungen den Zusammenhang zwischen Gefäßendothel-Antikörper und dem Hepatitis-B-Antigen und die diagnostischen Hinweise, die der Nachweis des Antikörpers gegen Gefäßendothel geben kann, aufzuzeigen.

Fall 1: Patientin K.M., 52 Jahre, Blutgruppe O Rh +
Diagnose: Autoimmune chronisch aggressive Hepatitis mit Übergang in Leberzirrhose bei überlagerter transfusionsbedingter akuter Hepatitis.

Die Patientin erkrankte vermutlich 1962 an einer anikterischen Hepatitis. 1966 wurde bioptisch eine chronisch aggressive Hepatitis diagnostiziert, 1969 der Übergang in eine Leberzirrhose festgestellt. Januar 1972 erfolgte wegen Oesophagusvarizen eine Shunt-Op, bei der Vollblut transfundiert wurde. 4 Wochen später stellten sich die Zeichen einer akuten Hepatitis ein, die zum Tode führte. Bei der postmortalen Leberpunktion wurde eine von einer akuten Virushepatitis überlagerten chronisch aggressive Hepatitis, autoptisch eine fortgeschrittene mittelknotige Leberzirrhose nachgewiesen (Path.Institut der Univ.Tübingen, Dir.Prof.Dr.Bohle; Befundung Priv.Doz.Dr.Mayer).
Seit 1969konnten Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur mit einem Titer von 1/4o bis1/16o sowie Antikörper gegen Parietalzellen nachgewiesenwerden.
8 Tage vor den ersten klinischen Zeichen der Transfusionshepatitis konnten wir erstmals das Hepatitis-B-Antigen nachweisen, das bis zum Tode positiv blieb. Mit Auftreten dieses Antigens verschwanden die Antikörper gegen Kerne, die Antikörper gegen glatte Muskulatur waren nur noch schwach positiv, stattdessen plötzlich Auftreten von Antikörpern gegen Gefäßendothel.

Abb. 14 zeigt den klinischen Verlauf dieser Patientin, darunter eine Gegenüberstellung der Immunphänomene in den Stadien der autoimmunen Hepatitis und der Hepatitis-B-Ag positiven Hepatitis.



Stadium der autoimmunen Hepatitis (Hb-Ag negativ)	Stadium der Virushepatitis (HB-Ag positiv)
Immunfluoreszenz	
Kerne	Kerne
glatte Muskulatur (hochtitrig)	glatte Muskulatur (niedertitrig)
Glomerula	keine Glomerula
kein Gefäßendothel	Gefäßendothel (hochtitrig)
Parietalzellen- Magen	
Epithelzellen - Schilddrüse	
Thyreoglobulin	

Abb. 11: Verlauf der Pat. K.M. mit einer der autoimmunen Hepatitis überlagerten transfusionsbedingten Hepatitis-B-Ag positiven Hepatitis. Darunter eine Gegenüberstellung der Befunde der Immunfluoreszenz in den beiden Stadien.

Fall 2: Patient M.W., 44 Jahre, Blutgruppe O Rh +
Diagnose: HB-AG positive Hepatitis mit GE-Ak.
Der Patient trank nach eigenen Angaben seit 2o Jahren 4 Flaschen Bier pro Tag. Seit Frühjahr 1971 starker Gewichtsverlust und Schmerzen im rechten Mittel- undOberbauch. Juni 1972 Aufnahme in ein auswärtiges Krankenhaus wegen dringenden Malignom-Verdachts, während dieser Zeit leichter Ikterus (Bilirubin 1,7 mg/1ooml) und gering erhöhte Transaminasen (GOT 43 IE, GPT 22 IE). Die Gamma-Globuline waren auf 24 relativ% erhöht.
Im Rahmen der Tumorsuche Leberpunktion mit folgendem Befund (Path.Institut d. Univ.Freiburg, Dir.Prof.Dr. Sandritter): Fettleberhepatitis, deutliche Leberverfettung von 5o% der Hepatozyten, periportale Fibrose, Mallory-Körperchen. Juli 1972 Aufnahme in der Med. Klinik Tübingen zur weiteren Suche nach dem vermuteten Malignom, dabei wurden erstmals hochtitrige Gefäßendothel-Antikörper festgestellt.
Wegen einer Anämie am 23.August 1972 Transfusion von6oo ml Vollblut. Die Tumorsuche verlief negativ, Entlassung des Patienten. Am 23.1o. 1972 erneute Aufnahme zur nochmaligen Abklärung des Krankheitsbildes, zu dieser Zeit waren die Leberwerte im Normbereich. Nach wie vor stark positive Antikörper gegen Gefäßendothel.
Am 23.1o. 1972 dritte Einweisung, dieses Mal wegen eines wieder bestehenden Ikterus. Laborwerte bei Aufnahme: GOT 123, GPT 39 IE, Bilirubin 9,3 mg/1oo ml, Gamma-Globuline 33 relativ%. Nunmehr auch positives Hepatitis-B-Antigen, in dem KBR-Titer von 1/64. Bei Auftreten des Hepatitis-B-Antigens sind die Gefäßendothel-Antikörper nur noch schwach nachweisbar, Titer unter 1/4o.
Anfang März 1973, 28 Wochen nach der Transfusion, zweite Leberpunktion mit der Diagnose einer "ziemlich schweren chronisch-aggressiven Hepatitis mit herdförmigem Übergang in eine Leberzirrhose , sowie gering-mässiggradige herdförmige Leberepithelverfettung".

Nach vorübergehender Besserung der Leberwerte am 22.3.1973 Verschlechterung mit neuem Anstieg der Transaminasen und Erhöhung der Gamma-Globuline auf 43,2 relativ%. Im Schub AK gegen Gefäßendothel wieder stark positiv. Trotz Nachweis des Hepatitis-B-Antigens ab April Therapie mit 4o mg Hostacortin in langsam fallender Dosierung. Dabei schneller Rückgang der Transaminasen auf fast normale Werte, Hepatitis-B-Antigen Titer 1/32,Gefäßendothel-Antikörper jetzt negativ.

Fall 3: Patient V.H., 33 Jahre, Blutgruppe O Rh + Stationäre Aufnahme 1972 wegen Verdacht auf toxischen Leberschaden bei Alkoholabusus. Keine Transfusionen oder sonstige mögliche Ansteckungsquelle einer Virushepatitis in der Anamnese, ebenfalls keine für die Virushepatitis typischen Prodromi. Serologische Untersuchung des Serums am Aufnahmetag: Hepatitis-B-Antigen negativ, stark positive Antikörper gegen Gefäßendothel. Leberpunktion 2 Wochen nach uncharakteristischem Verlauf: Zustand nach abgelaufener Hepatitis, keine Leberepithelverfettung festzustellen.

Fall 4: Patient P.L.,35 Jahre, Blutgruppe O Rh + Im Alter von 2o Jahren Hepatitis durchgemacht. Klinische Diagnose bei der stationären Aufnahme 1972: "Leberzirrhose, wegen starken Alkoholabusus (1969 Delirium tremens) vermutlich alkoholbedingt".
Leberpunktion 3 Wochen nach stationärer Aufnahme: Posthepatitische Leberzirrhose bei noch geringgradiger chronisch-aggressiver Hepatitis, mittel- großtropfige Leberverfettung. Serologischer Befund: Antikörper gegen Gefäßendothel stark positiv.

DISKUSSION

Die Untersuchung der Seren von insgesamt 2807 Patienten, darunter 945 mit hepatischen, 1862 mit nicht hepatischen Krankheiten sowie von 200 gesunden Blutspendern der Gruppe O führte zur Entdeckung eines fluoreszierenden Antikörpers, der gegen homologes und heterologes Gewebe gerichtet war. Er markierte vor allem das Endothel der peritubulären Gefäße der Niere, der glomerulären Kapillaren, der Gefäße in der Tunica muscularis des Magens und auch das Cytoplasma kleinerer Nierentubuli. Stärkere Seren reagierten auch mit der Mäuseniere und mit Rattenleber, in diesem Organ zeigte sich eine Fluoreszenz der Sinusoide. Es zeigte sich, daß diese Antikörper vorwiegend bei Patienten mit einer Lebererkrankung nachzuweisen waren. Während bei nicht-hepatischen Krankheiten der Antikörper nur in 8% der Fälle gefunden werden konnte, stieg der Prozentsatz bei Leberkranken an auf 40%- mit dieser Häufigkeit war er bei der Gesamtzahl unserer Patienten, die eine Virushepatitis durchgemacht hatten, zu finden; bei frühzeitiger Testung der Seren schon ab der ersten Krankheitswoche sogar in 59% der Fälle.
Etwas geringere Zahlen ergaben sich für die protrahiert verlaufende und chronisch persistierende Hepatitis (30%), die chronisch aggressive Hepatitis (20%) und die Leberzirrhose (24%). Dazu ist noch anzumerken, daß bei den chronischen Hepatitiden und Leberzirrhosen auch die Autoimmunerkrankungen miterfasst wurden, hierbei waren jedoch keine Endothelantikörper nachweisbar.
Wurden die Leberkrankheiten nach ätiologischen Gesichtspunkten aufgegliedert, so ergab sich noch ein deutlicheres Bild.

Bei Patienten mit Hepatitis-B-Antigen positiver akuter Virushepatitis als eindeutig als viral klassifizierbarer Erkrankung (11,12) wurde der Antikörper gegen Gefäßendothel in 65% gefunden, während dieser bei 38 Patienten mit hochtitrigen Antikörpern gegen Mitochondrien und der klinischen Diagnose einer primär biliären Zirrhose fehlte. Nur bei 1 der 57 Patienten mit einer lupoiden autoimmunen Hepatitis - gekennzeichnet durch hochtitrige Antikörper gegen glatte Muskulatur und Kerne - fanden wir Antikörper gegen Gefäßendothel, und hierbei handelte es sich um einen Übergang in eine Serum-Hepatitis bei Zustand nach Transfusion wegen Oesophagusvarizen (s.Abb.11).
Die genauere Analyse derjenigen Patienten mit Antikörper gegen Gefäßendothel, die eine nicht hepatische Krankheit hatten, ergab einen auffallend hohen Anteil von Kranken mit Zustand nach Polytransfusionen innerhalb der letzten 12 Monate (35 von 157 Patienten) und von Patienten mit einer serologisch gesicherten Viruserkrankung.
Aufgrund dieser Gruppierung unseres Krankengutes mit einem positiven Gefäßendothel-Antikörperbefund nach klinisch diagnostischen Gesichtspunkten kann davon ausgegangen werden, daß das Vorkommen des Gefäßendothel-Antikörpers eine abgelaufene Auseinandersetzung mit einem Virus - vermutlich dem Hepatitis-B-Virus oder einem seiner Antigene - markiert. Bei der weiteren Aufschlüsselung unseres Patientengutes stellte sich heraus, daß die Gefäßendothel-Antikörper nicht nur mit der Virus-Hepatitis assoziiert waren, sondern auch eine unterschiedliche Häufigkeit in Bezug auf die Blutgruppe O,A,B und AB besaßen. Bei frühzeitiger Testung hatten 74% der Patienten mit einer Virus-Hepatitis und der Blutgruppe O Antikörper gegen Gefäßendothel. 75,3 aller Patienten mit homologen oder heterologen Antikörper hatten die Blutgruppen O und 17,9% die Blutgruppe A. Noch deutlicher wurde diese Verteilung bei getrennter Betrachtung der Häufigkeit homologer und heterologer Antikörper: Nunmehr hatten von den homologen Antikörpern 92,5 die Blutgruppe O, von

den heterologen 62,6 die Blutgruppe A. Demgegenüber war die Verteilung bei der Normalbevölkerung für beide Blutgruppen nahezu gleich: 41,7% hatten die Blutgruppe O, 42,9 die Blutgruppe A (16). Es lag nahe, den weiteren Zusammenhang zwischen den Blutgruppen und dem Vorkommen dieses Antikörpers abzuklären, wozu wir zahlreiche Absorptionsversuche unternahmen. 4 interessante Tatsachen ergaben sich aus diesen Untersuchungen:

1. mit handelsüblichen Anti-AB-Seren zur Blutgruppenbestimmung ließ sich ein dem fluoreszierenden Gefäßendothel-Antikörper völlig identische Fluoreszenzmuster erzielen (Abb.6)
2. der Antikörper gegen Gefäßendothel war durch Neutr AB, d.h. gereinigte Blutgruppensubstanz A und B völlig absorbierbar
3. er konnte auch mit Erythrozyten, vor allem der Blutgruppe A, absorbiert werden
4. 95%iges Methanol und Äthanol inaktivierten das Antigen.

Aus der Beobachtung, daß die Antikörper auch mit Erythrozyten der Blutgruppe O absorbierbar waren- bei 15 Versuchen mit jeweils verschiedenen Spendern der Blutgruppe O gelang neunmal die Absorption des Antikörpers - und daß ein Teil der Seren mit der Mäuseniere reagiert hat, von der bekannt ist, daß sie keine Blutgruppen A und B-Antigene enthält (26),folgt, daß der Antikörper gegen ein Antigen gerichtet ist, das mit der Blutgruppensubstanz A assoziiert ist, allerdings mit dieser Substanz nicht völlig identisch ist. Ferner spricht für dieses Konzept, daß keine Beziehung zwischen der Titerhöhe der Isoagglutinine Anti-A und Anti-B und der Titerhöhe des Antikörpers gegen Gefäßendothel gefunden werden konnte und daß nach Absorption des Gefäßendothel-Antikörpers mit Erythrozyten der Blutgruppe O die agglutinierenden Antikörper unverändert hoch nachweisbar waren.

Gegen die Blutgruppen A-Spezifität der Antikörper spricht schließlich die Beobachtung, daß diese Antikörper auch bei Patienten mit Blutgruppe A und B vorkamen, obwohl sie hier vor allem im heterologen System reagierten. In der vorliegenden Arbeit wurde nicht geklärt, ob es sich bei dem gleichzeitigen Nachweis des homologen und heterologen Antikörpers um zwei verschiedene Antikörper handelte oder nicht.

LINDQVIST und OSTERLAND (29) beobachteten heterologe Antikörper gegen Gefäßendothel vor allem bei Patienten mit Bindegewebserkrankungen (in 17,8% der Fälle) und bei Patienten mit chronischer Lungentuberkulose (26,6%), aber auch in 14% bei 1oo untersuchten gesunden Blutspendern. Diese Antikörper wurden bei allen Blutgruppen gefunden, eine Beziehung zwischen dem Titer der Isoagglutinine und dem Vorkommen der Gefäßendothel-Antikörper bestand nicht. 95%iges Methanol, nicht aber Äthanol inaktivierte das Antigen. Da aber Äthanol Blutgruppensubstanzen zerstört (42), scheint es sich hier um eine andere Antigen-Spezifität zu handeln; diese Befunde stehen auch im Gegensatz zu unserer Beobachtung. In diesem Zusammenhand gewinnt die Absorbierbarkeit von Hepatitis-B -Antikörpern durch Erythrozyten eine besondere Bedeutung, weil sie nahe legt, daß eventuell eine Antigengemeinschaft zwischen dem Hüllen-Antigen des Hepatitis-Virus und dem erythrozytären Membran-Antigen besteht. Auf Grund der Tatsache, daß die Absorbierbarkeit des fluoreszierenden Gefäßendothel-Antikörpers immer mit der der antiviralen Antikörper korrelierte, läßt sich spekulieren, daß diese fluoreszierenden Gefäßendothel-Antikörper möglicherweise durch Antigene der Virushülle (coat) induziert werden.

Blutgruppensubstanzen bei Mikroorganismen.

Blutgruppensubstanzen wurden nicht nur in zahlreichen menschlichen Organen gefunden (42), sondern auch in den verschiedensten Mikroorganismen. SPRINGER et al. (4o) untersuchten 282 gramnegative Bakterien, wovon 137 Blutgruppenaktivität besaßen - vor allem Escherichia, Klebsiellen, Proteus und Shigellen. Grampositive Bakterien hatten keine Blutgruppenaktivität. KATHAN et al.(27) konnten aus menschlichen Erythrozyten der Blutgruppe O Rh positiv eine Substanz gewinnen, die MN-Blutgruppenaktivität besaß und einen hohen Gehalt an Glykoproteinen aufwies. Diese Substanz inhibierte die Haemagglutination mit Influenza-Virus und war wahrscheinlich mit dem Rezeptor, mit dem das Virus reagierte, identisch. Nach Infektion von Schimpansen mit dem DA-Virus und einem SV-5-Virus kam es zu einem deutlichen Anti-B-Titer-Anstieg (24). Bekannt ist ferner, daß Pneumokokkus I und XIV mit der Blutgruppe A assoziiert sind (26), Pneumokokkus XII mit Blutgruppe A, B und O (33,46).
Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die darauf hinweisen, daß eine Antigengemeinschaft zwischen bakteriellen bzw. viralen und Gewebsantigenen besteht, zum Beispiel zwischen Herzmuskelgewebe und Membranen der Streptokokken A (49). KLENK und CHOPPIN verglichen die Struktur der Phospholipide von Parainfluenza-Virus SV-5 und der Zellmembran ihrer Wirtszellen, von Rhesus-Affen-Niere und Nierenzellen junger und erwachsener Hamster und fanden dabei jeweils eine enge Beziehung zwischen dem Phospholipidgehalt des Virus und der jeweiligen Wirtszelle. Nach ihrer Ansicht stammten die Lipide des Myxovirus von der Zellmembran der Wirtszelle (28).

Beziehungen zwischen Krankheit und Blutgruppe

Die Beziehungen zwischen Blutgruppensubstanzen menschlicher Erythrozyten und verschiedener Mikroorganismen werfen die oft gestellte Frage nach der Suszeptibilität von Viruskrankheiten in Abhängigkeit vom Blutgruppenmuster auf. Zahlreiche Untersuchungen sind erschienen, die sich mit der Häufigkeit verschiedener Viruskrankheiten bei den einzelnen Blutgruppen befasst haben. Unter fast 2ooo Angehörigen der Royal Air Force, die eine serologisch gesicherte Virusinfektion der Atemwege erlitten hatten, fanden MC DONALD und ZUCKERMAN (32) ein gehäuftes Vorkommen der Blutgruppe O auf Kosten der Blutgruppe A bei Infektionen mit dem Influenza A_2-Virus. Gerade umgekehrt, wenn auch nicht so deutlich, war dieses Verhältnis bei Infektionen mit dem Adeno-Virus, während bei Influenza A_1, Influenza B und Coxackie A 21 keine unterschiedliche Verteilung hinsichtlich dieser beiden Blutgruppen gefunden werden konnte. SHEDDEN und POTTER führten Korrelationsstudien bei Kindern durch und konnten die Hypothese von MC DONALD und ZUCKERMAN unterstützen, daß die erhöhte Empfänglichkeit von Patienten mit Blutgruppe A für Infektionen mit Adeno-Viren durch das Unvermögen bedingt ist, während der Kindheit Antikörper zu erwerben (38).
TYRELL et al. fanden ein gehäuftes Vorkommen von Symptomen bei Freiwilligen mit Blutgruppe A im Vergleich zur Blutgruppe O nach Infektion mit dem Influenza-Virus (43 , Übersicht bei 3o,33).
Untersuchungen hinsichtlich der Blutgruppenverteilung bei Patienten mit akuter Virus-Hepatitis wurden von ZUCKERMAN und MC DONALD vorgelegt (51). Unter 378 Patienten hatten 47,3% die Blutgruppe A (erwartet wurden 42,3%), Blutgruppe O kam bei 38,6% statt wie erwartet bei 46% vor. Als Erklärung dafür wird vermutet, daß Patienten mit Blutgruppe O eine erhöhte natürliche Resistenz gegenüber dieser Infektionskrankheit besitzen.

SZMUNESS et al. (41) sowie HERSH et al. (21) fanden hingegen keine Bevorzugung einer bestimmten Blutgruppe bei Patienten mit Serum-Hepatitis und dies ist in Übereinstimmung mit unseren Befunden (14).
Es stellte sich jedoch die Frage, inwieweit Patienten mit der Blutgruppe O, die im Gegensatz zu den Patienten mit Blutgruppe A, B und AB beide Isoagglutinine Anti-A und Anti-B und damit auch antivirale Antikörper besitzen, resistenter gegenüber Viruskrankheiten sein können.
In unseren Untersuchungen hatten wir keinen Anhalt dafür, daß die Virushepatitis bei Patienten mit Blutgruppe O blander oder anders verlaufen würde als bei Patienten mit BlutgruppeA. Die Tatsache der starken Assoziation der Gefäßendothel-Antikörper mit erythrozytären Antigenen ließ vermuten, daß diesen Antiörpern auch eine pathogenetische Bedeutung zukommt, zum Beispiel in Form einer haemolytischen Aktivität durch verstärkten Abbau von Erythrozyten. Für eine Bindung des Gefäßendothel-Antikörpers an Erythrozyten sprach die Beobachtung, daß Erythrozyten von Patienten mit diesem Antikörper nicht in der Lage waren, den Antikörper zu absorbieren. In Vitro-Versuche über die haemolytische Aktivität des Gefäßendothel-Antikörpers nach Inkubation mit gewaschenen Erythrozyten ergaben eindeutige Hinweise für die Verminderung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten. Zusatz von Komplement führte in einigen Fällen im homologen System zu einer haemolytischen Reaktion (14).
Allerdings konnten klinische Zeichen für eine verstärkte Haemolyse bei Patienten mit Virus-Hepatitis nicht beobachtet werden.

Klinische Bedeutung der Antikörper gegen Gefäßendothel

Anhand einer großen Anzahl von Patienten (n-2.8o7) wurde versucht, die Krankheitsspezifität des Antikörpers gegen Gefäßendothel besser zu definieren. Patienten mit Blutgruppe O und einer Virushepatitis hatten in 75% der

Fälle diesen Antikörper. Antikörper gegen Gefäßendothel in Assoziation mit Antikörpern gegen glatte Muskulatur (AMA) wurden bei fast allen Patienten mit Virushepatitis festgestellt, nämlich in 9o% der Fälle. Antikörper gegen glatte Muskulatur, die erstmal von JOHNSON et al. beschrieben wurden (25) und zunächst nur bei der lupoiden Hepatitis gefunden werden konnten (47), kommen bei der akuten Hepatitis im frühen Krankheitsstadium in bis zu 8o% vor. Sie reagieren vorwiegend mit heterologem Gewebe, sind nur niedertitrig (Titer bis 1:2o) und haben meist nur IgM-Spezifität (6,18).
In unserem Krankengut fanden wir bei 237 Patienten mit akuter Virushepatitis in 4o% Antikörper gegen glatte Muskulatur, ebenso in 4o% Antikörper gegen Gefäßendothel. Bei frühzeitiger Testung sahen wir Antikörper gegen glatte Muskulatur in 57%, gegen Gefäßendothel-Antikörper in 59%. Der Gefäßendothel-Antikörper kann somit ähnlich der Antikörper gegen glatte Muskulatur und anderen unspezifischen Antikörpern als Marker einer virusinduzierten Erkrankung angesehen werden. In dieses Konzept der Spezifität für die Virushepatitis passen die negativen Befunde bei autoimmunen Hepatitiden - der primär biliärer Zirrhose, cholostatischer Verlaufsform der chronisch aktiven Hepatitis und der lupoiden Hepatitis- so daß man zu Recht postulieren darf, daß der lupoiden Hepatitis ein anderer ätiologischer Marker zu Grunde liegt als derB-Hepatitis. Diese Aussage wird untermauert durch die Beobachtung einer Patientin mit lupoider, autoimmuner Hepatitis, bei der eine transfusionsbedingte B-Hepatitis induziert wurde, in deren Verlauf es erstmals zum Auftreten des Hepatitis-B-Virus bei einer autoimmunen Hepatitis kam. Gleichzeitig dazu ließen sich die bisher stark positiven Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur nicht mehr nachweisen, dafür aber hochtitrige homologe Antikörper gegen Gefäßendothel. Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Gefäßendothel bei der Untersuchung von Patienten-Seren sollte

deshalb stets an eine virusinduzierte Hepatitis bzw. deren Folgezustand denken lassen, auch wenn zum Beispiel ein bekannter Alkoholabusus zunächst einen toxisch-nutritiven Leberschaden nahelegt. So beobachteten wir 2 Patienten mit Alkoholanamnese, bei denen histologisch ein Zustand nach abgelaufener Hepatitis bzw. eine posthepatitische Leberzirrhose diagnostiziert wurden, beide hatten jedoch stark positive Antikörper gegen Gefäßendothel. Die zusätzliche Verfettung der Leberzellen ist in solchen Fällen nur ein pathogenetisch unbedeutender Nebenbefund.
Bei nicht-hepatischen Krankheiten ließen sich Antikörper gegen homologes Gefäßendothel in 6,5% nachweisen (122 von 1862 untersuchten Patienten), gegen heterologes Gefäßendothel 1,87% (n-35). Häufig handelte es sich, wie schon oben erwähnt, um mikrobielle Erkrankungen, den höchsten Titer überhaupt hatte ein Patient mit serologisch gesicherter Lyssa. In dieser Gruppe waren die heterologen Antikörper wesentlich häufiger, während von den Patienten mit nicht-hepatischen Diagnosen und mit homologen Gefäßendothel-Antikörpern ein Viertel der Fälle einen Zustand nach Polytransfusion aufwiesen. Es ist von verschiedenen Untersuchern beschrieben, daß das Hepatitis-Virus in bis zu 2% bei der gesunden Bevölkerung vorkommt (34,37,44). Wenn man den Prozentsatz der positiven Gefäßendothel-Antikörper-Befunde bei unseren 2oo gesunden Blutspendern dazu im Vergleich sieht, liegt die Spekulation nahe, ob diese jeweils positiven Gruppen übereinstimmen. Entsprechende Untersuchungen liegen aber noch nicht vor.
In der Gruppe der nicht-hepatischen Krankheiten waren die heterologen Gefäßendothel-Antikörper wesentlich häufiger als bei den hepatischen. Dies bestätigt in gewisser Weise die Beobachtung von LINDQVIST und OSTERLAND (29), die die heterologen Antikörper bei Patienten mit einer Erkrankung des Bindegewebssystems nachweisen konnten, also bei einem dem unsrigen ähnlichen Krankengut.

Die hohe Krankheitsspezifität des Gefäßendothel-Antikörpers für die Virushepatitis wurde auch in dieser Gruppe erkennbar; so hatten von 9 Patienten mit Gefäßendothel-Antikörper, bei denen ursprünglich nicht die Diagnose einer Hepatitis oder Zustand nach Hepatitis gestellt wurde, 6 bei einer Nachuntersuchung eindeutig Hinweise auf eine Lebererkrankung. Unsere Beobachtungen sind kompatibel mit der Vorstellung, daß im Rahmen von Viruserkrankungen auch Antikörper gebildet werden können, die gegen gewebseigene Substanzen gerichtet sind: Man stellt sich heute vor, daß es durch die Virusinfektion zur Bildung von Neo-Antigen zwischen Virus und Autoantigen kommt, so daß man annehmen muß, daß bei allen Viruserkrankungen auch Autoantikörper gebildet werden (5,9). Ebenso denkbar ist, daß auch beim Bestehen von kreuz-reagierenden Antikörpern zwischen Mikroorganismus und Träger solche Autoantikörper gebildet werden, wie es zum Beispiel bei einer Reihe von Streptokokkenerkrankungen postuliert wird.
ZABRISKIE et al. beschrieben Antikörper gegen Herzmuskulatur im Serum von Patienten mit akutem rheumatischen Fieber, diese Antikörper ließen sich durch Plasma-Membranen der Streptokokken absorbieren(5o). Durch Immunisierung von Kaninchen mit gereinigten Streptokokken A-Membran konnte der gleiche Autor Antikörper gegen Herzmuskelgewebe erzeugen, die sichsowohl mit den Membranen als auch mit dem Herzmuskelgewebe absorbieren ließen (48). Schon zuvor wurde von MARKOWITZ et al. auf die Ähnlichkeit zwischen Antigenen der Glomerula der Ratte und Streptokokken der Gruppe A hingewiesen (31).
Die Entstehung von Gefäßendothel-Antikörpern könnte somit durchaus dadurch erklärbar sein, daß im Endothel (von Gefäßen und Kapillaren) Rezeptoren für Viren vorkommen, deren Anwesenheit erst das Penetrieren der Viren in das Gewebe ermöglicht- und eine hierbei auftretende Alteration von Autoantigenen wäre durchaus vorstellbar.

Zur Heterogenität von Antikörpern

Wir fanden heterologe Gefäßendothel-Antikörper häufiger bei Patienten mit nicht hepatischen Krankheiten (s.Tab.3) als bei Hepatitiden, auch wenn insgesamt gesehen die homologen Antikörper in beiden Gruppen überwogen. Darüberhinaus fanden wir auch eindeutige Unterschiede in der Verteilung der homologen und heterologen Gefäßendothel-Antikörper hinsichtlich der Blutgruppe: Heterologe-Antikörper kommen vorwiegend bei Blutgruppe A vor (Tab.2). Im Krankengut von LINDQVIST und OSTERLAND war im Gegensatz dazu die Blutgruppe O vorherrschend - bei 34 von 59 Patienten.
Auf Grund unserer Beobachtungen muß man postulieren, daß es sich bei diesen Antikörpern um eine wohl sehr heterogene Gruppe handelt. Dafür sprechen weiterhin unsere Absorptionsversuche sowie die Ergebnisse von LINDQVIST und OSTERLAND. Auch die Beobachtung, daß Antikörper gegen Gefäßendothel bei Tumoren und lymphoretikulären Erkrankungen gefunden werden konnten, (BERG:persönliche Mitteilung) läßt vermuten, daß diese Antikörper auf dem Boden unterschiedlicher Noxen entstehen können. Wahrscheinlich kommt ganz allgemein den Untersuchungen zur Heterogenität der Antikörper eine bedeutsame klinische Relevanz zu:
Untersuchungen zur Spezifität der Antikörper gegen Mitochondrien ergaben, daß sie mit verschiedenen Antigenen reagieren können, was von differentialdiagnostischer Bedeutung ist für die Abgrenzung der primär biliären Zirrhose (PBC) von der cholostatischen Verlaufsform der chronisch aktiven Hepatitis (8). Auch die Antikörper gegen glatte Muskulatur zeigten eine unterschiedliche Spezifität: solche vom IgG-Typ reagierten mit dem F-Aktin von glatter- und Skelettmuskulatur, die vom IgM-Typ mit der Muskulatur der Nierengefäße. Vermutlich wird nach einer Zellschädigung durch ein Virus ein kontraktiles Protein freigesetzt, wodurch es zur Induktion von Antikörpern gegen dieses Antigen kommt (2).

BOTTAZO et al. unterschieden Antikörper gegen glatte Muskulatur der Gefäßwände (SMA-V), der Glomerula der Niere (SMA-G) und der intrazellulären Fibrillen in renalen Tubuli (SMA-T). Die Korrelation zu verschiedenen Lebererkrankungen zeigte ein gehäuftes Vorkommen der SMA-T und SMA-G bei lupoider Hepatitis und chronisch aktiver Hepatitis im Vergleich zu SMA-V. Bei den übrigen Lebererkrankungen konnte keine eindeutige Prädominanz einer bestimmten Untergruppe der Antikörper gegen glatte Muskulatur festgestellt werden (13). Die Häufigkeit einer Assoziation der Gefäßendothel-Antikörper mit Antikörpern gegen glatte Muskulatur (SMA) bei der Virushepatitis - aber auch bei anderen Viruserkrankungen wie der infektiösen Mononukleose - spricht dafür, daß membrangebundene Antigene im Rahmen einer Virusinfektion alteriert werden und dadurch als Neo-Antigen wirken. Vor allem Seren von Patienten mit einer Virushepatitis zeigten nicht selten eine polygonale Fluoreszenz mit heterologen Hepatozyten (der Ratte)- bei gleichzeitigem Nachweis von SMA- ein Befund, der an das Vorkommen membranassoziierter Antikörper denken ließ. Durch Uterusgewebe war dieser Antikörper gemeinsam mit SMA absorbierbar (2o,22). Nach WHITEHOUSE und HOLBOROW soll bei malignen Tumoren die Entwicklung eines Actomyosin-ähnlichen Antigens durch eine Veränderung der Krebszellmembran bewirkt werden. Sie fanden hier bei 54 von 8o Patienten Antikörper gegen glatte Muskulatur (45).

Abschließend kann also festgestellt werden, daß die Verbindung von Gefäßendothel-Antikörpern und Antikörpern gegen glatte Muskulatur fast nur bei virusinduzierten Erkrankungen vorkommt, und daß darüberhinaus die Gefäßendothel-Antikörper wahrscheinlich indirekt auf eine abgelaufene Auseinandersetzung mit dem Hepatitis-B-Virus hinweisen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Untersuchung der Seren von Patienten mit hepatischen und nicht-hepatischen Krankheiten auf humorale Immunphänomene wurde ein bis dahin noch nicht beschriebener Antikörper gefunden, der mit Gefäßendothel, vor allem der Niere eines menschlichen Spenders der Blutgruppe A1 Rh + in der Immunfluoreszenz reagierte.
Insgesamt wurden 2.8o7 Patienten getestet, davon 945 mit hepatischen und 1.862 mit nicht-hepatischen Krankheiten, sowie 2oo gesunde Blutspender der Blutgruppe O.
Die Gefäßendothel-Antikörper kamen vor allem in Seren von Patienten mit der Blutgruppe O vor; 75% aller Patienten mit Gefäßendothelantikörper hatten diese Blutgruppe.
Bei 1o4 Seren mit Antikörpertitern über 1:4o wurden in 86% der Fälle die Blutgruppe O gefunden.
Es bestand eine enge Beziehung zwischen dem Nachweis dieser Antikörper und hepatischen Erkrankungen und insbesondere zur Hepatitis-B-positiven, akuten Virushepatitis. So hatten in der Frühphase der Erkrankung 65% der Patienten diesen Antikörper. Bei nicht-hepatischen Krankheiten wurde dieser Antikörper nur in 8% gefunden, bei den klassischen autoimmunen Erkrankungen - insbesondere dem Lupus erythematodes - konnten diese Gefäßendothelantikörper nicht nachgewiesen werden. In der gesunden Kontrollgruppe (2oo Blutspender) waren nur 1,5% aller Seren positiv.
Ausgehend von der Vorstellung, daß diese Antikörper mit im Gefäßendothel lokalisierten Blutgruppenantigenen reagierten, wurden Gefäßendothelantikörper positive Seren mit Erythrozyten von Spendern mit verschiedenen Blutgruppen absorbiert. Mit den Erythrozyten der Gruppe A und AB ließen sich diese Antikörper immer absorbieren; auch mit Erythrozyten der Blutgruppe O konnte in 9 von 14 Versuchen eine Absorption erreicht werden. Dagegen konnten mit autologen Erythrozyten die Gefäßendothelantikörper nicht absorbiert werden.

Überraschend war der Befund, dass mit Erythrozyten, insbesondere der Blutgruppe O, auch die Antikörper gegen das Hepatitis B-Antigen (Anti-HBs AK) zu absorbieren waren. Eine Antigengemeinschaft zwischen dem Hepatitis-S-Antigen und dem im Gefäßendothel lokalisierten Antigen ist demnach nicht auszuschließen.

Die häufige Assoziation der Antikörper gegen Gefäßendothel mit Antikörpern gegen glatte Muskulatur, die vor allem bei Patienten mit akuter Virushepatitis beobachtet werden konnte, spricht dafür, daß beide Antikörper sensible Marker eines virusassoziierten Prozesses sind. Eine pathogenetische Bedeutung kommt diesen Antikörpern mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu; sie sind in erster Linie ätiologische Marker für einen virusassoziierten Prozeß, so daß ihr Nachweis mit großer Wahrscheinlichkeit sowohl alkoholtoxische, sowie autoimmune Hepatitiden ausschließen läßt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLISON, A.C. :
Genetic factors in resistance against virus infections.
Arch. ges. Virusforsch. 17, 28o (1965)

2. ANDERSEN, P., J.V. SMALL and A. SOBIESZEK:
Studies on the specificity of smooth-muscle antibodies.
Clin. exp. Immunol. 26, 57 (1976)

3. BERG, P.A. :
Immunphänomene bei Leberkrankheiten: Nachweis und Bedeutung von Antikörpern bei akuten und chronischen Leberkrankheiten und ihre Beziehung zum Hepatitis assoziierten Antigen (HAA).
Habilitationsschrift Tübingen (1971)

4. BERG, P.A. :
Hepatitis-assoziiertes Antigen (HAA) : Klinische und immunologische Bedeutung.
Klin. Wschr. 5o, 125 (1972)

5. BERG, P.A. :
Theorien zur Entstehung von Autoimmunkrankheiten.
Med. Klinik 68, 12o5 (1973)

6. BERG, P.A. :
Immune response in acute viral hepatitis.
Clinics in Gastroenterology 3, 255 (1974)

7. BERG, P.A. :
Signifikanz immunologischer Untersuchungen bei der chronischen Hepatitis, aus Lindner, H. :
Die chronische Hepatitis.
Baden-Baden, Brüssel: Witzstrock 1976

8. BERG, P.A. :
Chronisch-aktive (aggressive) Hepatitis. Zur Differentialdiagnose der lupoiden (ANA-positiven) und cholestatisch verlaufenden (AMA-positiven) Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 1o1, 1636 (1976)

9. BERG, P.A. and D. DONIACH :
Autoimmune Hepatitiden. Klinische und immunpathologische Aspekte.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1468 (1972)

1o. BERG, P.A., T. BINDER, H. LINDNER, H. BANNASKI, D. MAAS, H. HENNING und H. BRÜGEL :
Heterogenität mitochondrialer Antikörper. Zur serologischen Diagnose der primär-biliären Zirrhose und des Pseudo-Lupus erythematodes mit Hilfe von zwei verschiedenen Antigenfraktionen.
Dtsch. med. Wschr. 1oo, 1123 (1975)

11. BLUMBERG, B.S., A.J. SUTNICK and W.T. LONDON :
Australia antigen as a hepatitis virus. Variations in host response.
Amer. J. Med. 48, 1 (197o)

12. BLUMBERG, B.S., M.D. HARVEY, H.J. ALTER and S. VISNICH :
A "new" antigen in leukemia sera.
J. Amer. med. Ass. 191, 541 (1965)

13. BOTTAZO, G.F., A. FLORIN-CHRISTENSEN, A. FAIRFAX, G. SWANA, D. DONIACH and U. GROESCHEL-STEWART.
Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence.
J. clin. Path. 29, 4o3 (1976)

14. BRANDT, H. : Unveröffentlichte Ergebnisse

15. DAVIDSOHN, J. and C.L. LEE :
The clinical serology of infectious mononucleosis, in
CARTER, R.L. and H.G. PENMAN :
Infectious mononucleosis.
Blackwell Scientific Publications, Oxford 1969

16. DICK, W., W. SCHNEIDER und K. BROCKMÜLLER :
Über das gegensätzliche Verhalten der Blutgruppen
A_1 und A_2.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2561 (1962)

17. DONIACH,D., H.L. LINDQVIST and P.A. BERG :
Non organ-specific cytoplasmic antibodies detected
by immunofluorescence.
Int. Arch. Allergy 41, 5o1 (1971)

18. DONIACH, D., I.M. ROITT, J.G. WALKER and SH. SHERLOCK :
Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis,
active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic
cirrhosis and other liver diseases and their
clinical implifications.
Clin. exp. Immunol. 1, 237 (1966)

19. ELLING, P. and V. FABER :
Antinuclear antibodies in infectious mononucleosis.
Lancet 1968 I 918

2o. FARROW, L.J., E.J. HOLBOROW and W.D. BRIGHTON :
Reaction of human smooth muscle antibody with
liver cells.
Nature New Biol. 232, 186 (1971)

21. HERSH, T., R.K. GOYAL, M.N. GRUBB, J.M. WERCH and J.L. MELNICK :
Blood groups, australia (Au/SH) antigen and viral hepatitis.
Lancet 1971 I 9o8

22. HOLBOROW, E.J. :
Immunological aspects of viral hepatitis.
Br. med. Bull. 28, 142 (1972).

23. HOLBOROW, E.J., E.H. HEMSTED and S.V. MEAD :
Smooth muscle antibodies in infectious mononucleosis.
Brit. med. J. 3,323 (1973)

24. ISAACSON, P. and D.M. HOLDEN :
Human bloodgroup activity associated with a Myxovirus.
Virology 17, 494 (1967)

25. JOHNSON, G.D., E.J. HOLBOROW and L.E. GLYNN :
Antibody to smooth muscle in patients with liver disease.
Lancet 1965 II 878

26. KABAT, E.A. :
Blood group substances
New York: Academic Press 1956

27. KATHAN, R.H., R.J. WINZLER and C.A. JOHNSON :
Praeparation of an inhibitor of viral haemagglutination from human erythrocytes.
J. exp. Med. 113, 137 (1961)

28. KLENK, H.D. and P.W. CHOPPIN :
Lipids of plasma membranes of monkey and hamster kidney cells and of parainfluenza virions grown in these cells.
Virology 38,255 (1969)

29. LINDQVIST, H.L. and C.K. OSTERLAND :
Human antibodies to vascular endothelium.
Clin. exp. Immunol. 9, 753 (1971)

3o. MARCUS, D.M. :
The ABO and Levis blood group system.
New. Engl. J.Med. 28o, 994 (1969)

31. MARKOWITZ, A.S., S.H. ARMSTRONG and D.S. KUSHNER :
Immunological relationships between the rat glomerulus and nephritogenic streptococci.
Nature 187, 1o95 (196o)

32. MC DONALD, J.C. and A.J. ZUCKERMAN :
ABO blood groups and acute respiratory virus disease.
Brit. med. Journal 1962 , 89

33. MUSCHEL, L.H. :
Blood group, disease and selection.
Bacteriol. Rev. 3o 427 (1966)

34. OKOCHI, K., M. MAYUMI, Y. HAGUINO and N. SAITO :
Evaluation of Frequency of Australia antigen in blood donors of Tokyo by means of Immune adherence hemagglutination technique.
Vox. Sang. 19, 332 (197o)

35. PAUL, J.R. and W.W. BUNNELL :
The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis.
Am . J. med. Sci. 9o, 183 (1932)

36. POTTER, C.W. and G.C. SCHILD :
The incidence of HI Antibody to influenza virus A2/Singapore/1/57 in individuals of blood group A and O.
Jour. of Immunol. 98, 132o (1967)

37. SCHOBER, A. and R. THOMSSEN :
Natur und Nachweis des Hepatitis B (Australia) Antigens und seines Antikörpers.
Internist 14, 546 (1973)

38. SHEDDEN, W.I.H. and C.W. POTTER :
Comparative susceptibility to adenovirus infection of children of blood group A and O.
Nature 2o2, 5o5 (1964)

39. SPRINGER, G.F. and R.E. HORTON :
Blood groups isoantibody stimulation in man by feeding blood group-active bacteria.
J. clin. Invest. 48, 128o (1969)

4o. SPRINGER, G.F., P. WILLIAMS and W.C. BRANDES :
Blood group activity of gram-negative bacteria.
J. exp. Med. 113, 1o77 (1961)

41. SZMUNESS, W., A.M. PRINCE and CH.E. CHERUBIN :
Serum hepatitis antigen (SH) carrier state : relation to ABO-blood groups.
Brit. med. J. 1971 II, 198

42. SZULMAN, A.E. :
The histological distribution of bloodgroup substances A and B in man.
J. exp. Med. 111, 785 (196o)

43. TYRELL, D.A.J., P. SPARROW and A.S. BEARE:
Relation between blood group and resistance to infection with influenza and some picorna viruses.
Nature 22o, 819 (1968)

44. F. WEWALKA, F. GNAN, O. KRASSNITZKY and F. PESENDORFER :
Au/SH-Antigen in liver disease.
Vox. Sang. 19, 311 (197o)

45. WHITEHOUSE, J.M.A. and E.J. HOLBOROW :
Smooth muscle antibody in malignant disease.
Brit. med. J. 4, 511 (1971)

46. WIENER, A.S. :
Origin of naturally occuring haemagglutinins and haemolysins : A review.
J. Immunology 66, 287 (1951)

47. WHITTINGHAM, S., J. IRWIN, J.R. MACKAY and M. SMALLEY :
Smooth muscle antibody in "autoimmune" hepatitis.
Gastroenterology 51, 499 (1966)

48. ZABRISKIE, J.B. and E.H. FREIMER :
An immunological relationship between the group A streptococcus and mammalian muscle.
J. exp. Med. 124, 661 (1966)

49. ZABRISKIE, J.B., E.H. FREIMER and B. SEEGAL :
An immunological relationship between streptococcal membranes and human heart tissue.
Federation Proc. 23, 343 (1964)

5o. ZABRISKIE, J.B., K.C. HSU and B.C. SEEGAL :
Heart reactive antobody associated with rheumatic fever :
characterization and diagnostic significance.
Clin. exp. Immunol. 7, 147 (197o)

51. ZUCKERMAN, A.J. and J.C. MC DONALD :
ABO blood group and acute hepatitis.
Brit. Med.J. 1963 II 537

Diese Arbeit entstand unter der Anleitung von
Herrn Professor Dr. P.A. Berg.
Für seine Hilfe schulde ich ihm großen Dank,
ebenso für die vielfältige Unterstützung durch die
Mitarbeiter seines Labors.
Die lange Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Berg
war für mich eine große Bereicherung, auch in
persönlicher Hinsicht.
Herzlichen Dank auch Frau Müller, Waldshut, welche
sich bereit erklärte, die Arbeit zu schreiben.
Meinem Bruder Reinhard danke ich für die Anferti-
gung der Zeichnungen.

LEBENSLAUF:

Am 24. Januar 1947 wurde ich, Hartmut Gernot Brandt, als Sohn des Dr. med. Gernot Brandt und der Dr. med. Brigitte Brandt, geborene Gaenslen in Metzingen, Kreis Reutlingen geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule ging ich auf das Gymnasium Metzingen und beendete am 2.3.1966 die Schulzeit mit der Abitur-Prüfung.
Von 1966 bis 1973 studierte ich Medizin an der Universität Tübingen - im Sommersemester 197o war ich in Kiel - und legte dort am 29. Januar 1973 das medizinische Staatsexamen ab.
Von 1973 bis 1974 war ich Medizinalassistent im klinischen Labor der Medizinischen Klinik Tübingen und im Kreiskrankenhaus Urach.
Die ärztliche Approbation erhielt ich am 8. April 1974.
Danach war ich Assistenzarzt auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Urach, seit dem 1. Januar 1975 auf der inneren Abteilung des Krankenhauses Waldshut/Hochrhein.